

I. Orale Diabetestherapie und ihre experimentellen Grundlagen*

Von
WERNER CRUTZFELDT UND HANS-DITFER SÖLING

Mit 2 Abbildungen

Inhalt

	Seite
Literatur	5
Einleitung	42
Blutzuckersenkende Sulfonamidderivate	43
A Thiodiazol Derivate	43
I Experimentelles	44
II Klinische Erfahrungen mit Thiodiazol Derivaten	46
B Sulfonylharnstoffe	47
I Konstitution und Wirksamkeit	48
a) Sulfonylharnstoffe	49
b) N-Sulfonyl-N-acylharnstoffe	51
c) Sulfonylurethane	51
d) 2-Sulfonamido-1,3,4-thiadiazole	51
e) Sulfonylthioharnstoffe	51
f) Unwirksame Sulfonylharnstoffe und Derivate	53
II Tierexperimentelle Untersuchungen mit BZ 55 und D 860	53
a) Pharmakologie und Toxizität	53
1 Bestimmungsmethoden in Blut und Urin	53
2 Resorption aus dem Darmtrakt	54
3 Verteilung im Organismus (qualitative und quantitative Bestimmungen)	54
4 Exkretion	55
5 Toxizität beim Tier	56
a) Akute Toxizität	56
b) Chronische Toxizität	57
6 Inkompatibilität und Wirkungsbeeinflussung durch andere Medikamente	60
b) Wirkungsmechanismus	61
1 Untersuchungen in vitro	61
a) Muskelgewebe	61
b) Fettgewebe	62
c) Lebergewebe	62
d) Insulinasesystem	63
e) Insulinaggregation in vitro	65
f) Respiratorische Aktivität von Nierenschnitten und Dopadecarboxylase	66
2 Wirkung beim vivisezierten, beim decerebrierten und beim diabetischen Tier	68
a) Viviseziertes und decerebriertes Tier	68
b) Diabetes nach totaler Pankreatektomie	68
c) Alloxandibabetes	68
d) Hypophysärer und steroidaler Diabetes	69
e) Hungerdiabetes	70
f) Spontandiabetes des Hundes und erbliches Leitsucht-Hyperglykämie-syndrom der Maus	71

* Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg/Br. Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. L. HEILMEYER

	71
	73
	73
	77
	78
	79
	82
ζ) Mechanismus der B Zellbeeinflussung	83
5 Die Rolle anderer endokriner Organe	87
α) Schilddrüse	87
β) Nebennieren	88
γ) Hypophyse	88
6 Die Rolle der Leber	90
	90
	91
	93
	93
7 Einfluß auf die Glucosenabsorption aus dem Darm	93
III Klinische Beobachtungen mit BZ 55 und D 860	96
a) Plasma Spiegel Abbau und Ausscheidung beim Menschen	96
1 BZ 55	96
2 D 860	97
b) Ergebnisse der Sulfonilharnstofftherapie des Diabetes melitus	98
1 " "	100
	100
	103
	104
2 Dauererfolge Indikation und Kontraindikation Praxis der Behandlung	107
α) Das Problem des sogenannten Sekundärversagens der oralen Diabetes therapie	107
β) Indikation und Kontraindikation	109
γ) Kombinationstherapie mit Insulin	112
δ) Praxis der Behandlung	114
" "	117
	und Todesfälle
	117
	118
	118
	119
	121
	121
	123
η) Schilddrüse	
θ) Gastrointestinale Störungen Darmflora	122
ι) Alkoholunverträglichkeit	123
c) Klinisch experimentelle Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe	123
" "	124
	124
	Insulin
	125
	129
	131
	131
	131
	Vir
	13-
d) Sulfonilharnstoffe als Therapeutica bei nicht diabetischen Erkrankungen	134
	134
	134
	137
	137

IV	Andere klinisch geprüfte Sulfonylharnstoffe	138
a)	1 Cyclohexyl 3 p Tolylsulfonharnstoff (h. 386)	139
b)	2 Propyl 3 p Chlor benzolsulfonharnstoff (Chlorpropamid P 607)	139
	1 Bestimmungsmethode Verteilung Ausscheidung bei Tier und Mensch	139
	2 Toxizität akute Blutzuckersenkung und Wirkungsmechanismus	140
	3 Dauertherapie und Nebenwirkungen	142
c)	3 (3 amino-4 Methylbenzolsulfonyl)-N Cyclohexylharnstoff (Metaheparin)	144
	1 Bestimmungsmethoden Verteilung Ausscheidung bei Tier und Mensch	144
	2 Toxizität akute Blutzuckersenkung und Wirkungsmechanismus	145
	3 Dauertherapie und Nebenwirkungen	146
	Guanidin und Guanidinderivate	147
A	Guanidin	147
	a) Pharmakologische und metabolische Eigenschaften	147
	b) Akute Toxizität	148
	c) Untersuchungen zum Mechanismus der Blutzuckersenkung durch Guanidin	148
B	Konstitution und blutzuckersenkende Wirkung verschiedener Guanidinderivate	149
C	Experimentelle Untersuchungen mit verschiedenen Guanidinderivaten	153
I	Pharmakologie und Toxikologie	150
a)	Akute Toxizität	150
	1 Synthalin	150
	2 Biguanide	157
	3 Symptomatologie der akuten Vergiftung	157
b)	Chronische Toxizität	158
c)	Wirkungsvergleich von Guanidinderivaten und Empfindlichkeit verschiedener Tierarten	160
d)	Guanidinhähnliche Eigenschaften der Guanidinderivate	161
e)	Wirkung von Glucose beim hypoglykämischen Schock	161
f)	Initiale Hyperglykämie Adrenalinsekretion Wirksamkeit von Adrenalin und Glucagon	162
g)	Leberglykogen	163
II	Tierexperimentelle Untersuchungen zum Mechanismus der Blutzuckersenkung durch Guanidinderivate	164
a)	Untersuchungen mit Synthalin	164
b)	Untersuchungen mit Biguaniden	165
	1 Untersuchungen in vitro	165
	α) Glucoseaufnahme	165
	β) Glucoseabgabe von Lebergewebe Glykogengehalt von Leberschnitten und Diaphragma	165
	γ) Sauerstoffverbrauch	165
	δ) Glykolyse	166
	ε) Zellpermeabilität für Glucose und andere Zucker	166
	ζ) Untersuchungen zur Lokalisation der Biguanidwirkung im intermedären Stoffwechsel	167
	η) Potenzierung der Insulinwirkung in vitro	169
	2 Untersuchungen am nichtdiabetischen Tier	169
	α) Glucoseaufnahme	169
	β) Glykolyse	170
	γ) Glucoseabgabe der Leber	170
	δ) Wirkung auf die Gluconeogenese	170
	ε) Hemmung des Insulinabbaus	170
	ζ) Kombination mit Insulin und Tolbutamid	171
	η) Die Wirkung von Methylcellulose auf die Blutzuckersenkung	171
	θ) Indirekte Stoffwechselveränderungen durch Adrenalin ausschüttung	171
	ι) Stimulierung der Insulinsekretion	172
	κ) A Zellveränderungen nach Guanidinderivaten	173
	λ) Wirkung auf die Glucoseabsorption aus dem Darm	174
	3 Experimenteller Diabetes	174
	α) Diabetes nach Pankreatektomie	174
	β) Alloxandibetes	174
	γ) Thioridazindibetes	175

III Untersuchungen am Menschen zum Wirkungsmechanismus	175
a) Glykolysetheorie	175
b) Glucoseabgabe der Leber und periphere Glucoseutilisation	176
c) Andere endokrine Drüsen	177
d) Stimulierung der Insulinsekretion	177
e) Schlußfolgerungen	178
D Klinische Erfahrungen mit verschiedenen Guanidin-derivaten	178
I Synthalin	178
a) Dosierung	178
b) Die Beeinflussung der diabetischen Stoffwechsellaage durch Synthalin	179
1 Glucosurie und Hyperglykämie	179
2 Ketoacidose	179
c) Indikationsbereich	180
d) Toxische Wirkungen des Synthalins beim Menschen	181
1 Akute toxische Erscheinungen	181
a) Symptomatik	181
b) Maßnahmen zur Vermeidung der Unverträglichkeitserscheinungen	182
2 Toxische Erscheinungen bei langdauernder Synthalinbehandlung	182
a) Leberschäden	182
b) Nierenschäden	183
II Galegin	184
III Biguanide	184
a) Die Wirksamkeit der Biguanide auf den Blutzucker des gesunden Menschen	184
b) Ergebnisse der Biguanidtherapie des Diabetes mellitus	184
1 Untersuchungen zur Einstellbarkeit des Diabetes auf eine alleinige Biguanidtherapie	185
2	185
3	186
4	187
5	187
6	189
3 Stoffwechselbeobachtungen bei biguanidbehandelten Diabetikern	189
a) Blutzuckertagesprofil Glucosetoleranz Insulin und Glucagonbelastung	189
b) Blutzuckertagesprofil Glucosetoleranz Insulin und Glucagonbelastung	190
c) Blutzuckertagesprofil Glucosetoleranz Insulin und Glucagonbelastung	192
d) Blutzuckertagesprofil Glucosetoleranz Insulin und Glucagonbelastung	192
e) Blutzuckertagesprofil Glucosetoleranz Insulin und Glucagonbelastung	193
f) Blutzuckertagesprofil Glucosetoleranz Insulin und Glucagonbelastung	193
5 Unverträglichkeitserscheinungen und Toxizität von Biguaniden beim Menschen	193
a) Unverträglichkeitserscheinungen und ihre Behandlung	193
b) Überempfindlichkeitsreaktionen und Organveränderungen	197
6 Vergleich zwischen Synthalin und Biguanidtherapie des Diabetes	198
Weitere als orale Antidiabetika geprüfte Substanzen	199
A Salicylat und Salicylatderivate	199
I Experimentelle Untersuchungen	199
a) Blutzuckersenkung beim Tier	199
b) Ur	200
1	200
2	200
3	201
II Untersuchungen mit Salicylat und Salicylatderivaten am Menschen	201
a) "	201
b) "	201
c) "	203
d) "	203

B Andere Benzoesäurederivate	204
I Para aminobenzoesäure (PABA)	204
II Para aminosalicylsäure (PAS)	204
C 2,4-Dinitrophenol(DNP)	204
D Mesoxalsäure	205
I Experimentelle Untersuchungen	205
a) Toxizität	205
b) Wirkungsmechanismus	205
II Klinische Untersuchungen	206
E Antihistaminica und Sympathicolytica	206
I Secalealkaloide	207
II Sympathicolytische Imidazoliderivate	207
III Antihistaminica	207
IV Wirkungsmechanismus	209
Blutzuckersenkende Substanzen ohne klinische Bedeutung	209
A Hypoglycin A und B	209
I Struktur der Hypoglycine	210
II Experimentelle Untersuchungen	210
a) Toxizität und Blutzuckersenkung	210
b) Wirkungsmechanismus	211
1 Untersuchungen in vitro	211
2 Untersuchungen in vivo	211
B Monojodessigsäure und Jodacetamid	212
C Tri-(hydroxymethyl)aminomethan (TRIS Puffer)	213
D Weniger wichtige blutzuckersenkende Substanzen und ungenügend erforschte Präparate	213

Literatur

- VARSETH N u H WILLMANN Pancretopenogranulocytose after carbamate fed diabetes Nord Med 1948 551-565
- ACHILLIS J D Vom Wirkungsmechanismus der oralen Antidiabetica Diabetes mellitus 3 Kongreß der internat Diabetes Federation Dusseldorf 1948 S 286-291 Stuttgart Georg Thieme 1949
- u K HARDERBECK Über eine neue blutzuckersenkende Substanz Dtsch med Wochr 1950 1473-1475
- ADAM V Über Insulinersatz durch Synthalin Med Klin 1927 1218
- ADAMI E u LARDARUCCIO e C CARDANI Azione ipoclicemizzante di alcune *N*-alchil (sali solfonici) uree *Minerva med* (Torino) 49 1460-1468 (1948)
- ADLER A Über die Nebenwirkungen des Synthalins und ihre Beseitigung Klin Wochr 1927 493
- ARMAN R and N CHAUDHRI Mechanism of action of oral anti-diabetic drugs Brit J Pharmacol 14 377-379 (1959)
- ARMAN R and R D KULKARNY The effect of human plasma on the glucose uptake of the rat diaphragma before and after administration of carbamate Brit J Pharmacol 12 475-478 (1957)
- ALEXANDER W D and K W M JONASOV A comparison of the effects of acetylsalicylic acid and d 1 Trihydroxyisone in patients with myocardia Clin Sci 15 593-601 (1956)
- AILES C A The comparative physiological action of some derivatives of guanidine J Pharmacol exp Ther 24 251-256 (1926)
- ALSTAM I In verkan av sulfamylamid och dess antagonist Para amino benzoesyra på den djuriska organismen huru bakslagen med hänsyn till kolhydratens sättningen Diss suppl till Scanl vet tidskrift 4 (1948)
- Effect of para aminobenzoic acid on the blood sugar level and the liver glycogen content of white rats Acta med scand 167 327 (1957)
- ALWALL N Störning av Citratstoffcirkeln in vitro durch Salicylsäure Acta med scand 182 390-395 (1959)
- ANDERSON E and J A LOMA The effect of hyperglycemia on insulin secretion as determined with the isolated rat pancreas in a perfusion apparatus Endocrinology 40 92 (1947)
- ANDERSON C F A J PERRETTO CH M TERNITE and R R MONACO Hypoglycemic action of ornase Effect on output of glucose by liver Proc Soc exp Biol (N Y) 92 340-343 (1956)

ANDERSON H V T T T.

Ch

CH
ANDRE

Das

(2000)

Approved On: 7/14/04

A4

Apr

¹⁰ 4th and 11th Cir. 1982, 682 F.2d 1034 (4th Cir. 1982).

— and A. B. HASTINGS: Inhibition of glucose 6 phosphatase by hypoglycemic sulfonylureas. *Metabolism* 5: 774—777 (1956)

— A. D. HASTINGS, F. B. NESBETT and A. E. REYNOLDS: Studies on carbohydrate metabolism in rat liver slices. IV. Hormonal factors influencing glucose 6 phosphatase. *J. biol. Chem.* 219: 77, (1956).

— et J. LUBETZKI. Traitement du diabète par le N N diméthyl diguanid (LA 6023) Presse méd 1959. 765

1111-1113

Barnp. J. D. The new oral hypoglycemic agents. *Nutrition* 12, 3-7 (1958)

— and L. J. P. DUNCAN The interpretation of the intravenous glucose tolerance test. *Clin Sci* 16: 147-153 (1957)

Sci 16, 147-163 (1957)

Dtsch med Wochr 1959; 996-1002

Dtsch med Wschr 1939, 998-1002

BARBOUR, H. G., and N. M. DEVENIS. Acetyl salicylic acid and heat regulation in normal individuals. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **13**, 499-500 (1919).

— and J B HERRMANN The relation of the dextrose and water contents of the blood to antipyretic drug action *J Pharmacol exp Ther* 18, 165—183 (1921)

Orale Diabetestherapie und ihre experimentellen Grundlagen

- BARGER G and F D WHITE The constitution of Galegic Biochem J 17 827 (1959)
- BARNETT O O and R S TRAOUR The antagonism of salicylate to diathylstilboesterol upon liver glycogen in the rat Endocrinology 63 203-211 (1959)
- LA BARRE J and J RECHS A propos de l'action hypoglycémisante de certains dérivés sulfamidés Arch néerl Physiol 24 475-480 (1947)
- BARROD BARRETO H P and L RECAVT Tolbutamide studies in prediabetes Ann N Y Acad Sci 82 560-569 (1959)
- BARTZLEIWEIN H Extrainsuläre hormonale Regulatoren im diabetischen Stoffwechsel Ergeben inn Med Sonderheft 59 587-702 (1949)
- Letal verlaufende Encephalomyelitis post oder propter BZ 5; Therapie eines Diabetes? Arztl Wochr 1947 293
- u H MARINO Der Einfluß eines hypoglykämisierenden Sulfonamiddesivates (BZ 55) auf die Insulinwirksamkeit bei Diabetikern Klin Wochr 1948 1011-1016
- BARTLS Über die therapeutische Verwertung der Salicylsäure und ihres Natriumsalzes in der inneren Medizin Dtsch med Wochr 1878 430-437
- BARTH H u M KLEINWORTZ Pharmakologische und klinische Untersuchungen mit Sulfanilylharnstoffon Schriftenreihe d Z ges inn Med Heft 11 124-129 (1949)
- BASTENIE P A I R M FRANKSON R de MEESTER J C DENAYER and V CONARD Metabolic effects of carbutamide in selected diabetes Lancet 19471 504-507
- BASTIANI G DE e L CRANATA Effetti del pretrattamento con il preparato sulfamidico 2254 RP sulla insorgenza e sul decorso del diabete da allossana nel coniglio Arch ital Sci farmacol 13 8 (1957)
- BATTS A A Effect of hypophysectomy and growth hormone administration upon the Golgi apparatus in the islets of Langerhans Endocrinology 64 610-614 (1959)
- BAYLESS K L S and A W FETZNER Salicylates and the plasma level of adrenal steroids Lancet 19541 1010
- BAYREUTHEN H Über die Verwendungsmöglichkeit und den Wirkungsmechanismus blut zuckerenkender Sulfonamiddesivates bei der Insulin Schock Behandlung in der Psychiatrie Arch Psychiat Nervenkr 194 435-445 (1957)
- u N SPECHT Über die Brauchbarkeit blut zuckerenkender Sulfonamiddesivates für die Insulin Schock Behandlung in der Psychiatrie Arch Psychiat Nervenkr 194 132-139 (1956)
- BEARY A G B H BILLING and G SHERLOCK Response of the liver to insulin hepatic vein catheterization studies in man Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology Vol VI Hormonal factors in carbohydrate metabolism London 1953 250-260
- BRASER S B The use of orinase in diabetes Metabolism 6 933-939 (1956)
- Further experience with the use of sulfonylureas in diabetes Ann N Y Acad Sci 71 264-267 (1957)
- Therapy of diabetes mellitus with combinations of drugs given orally New Engl J Med 259 1207-1210 (1958)
- The correlation between oral dosage blood levels and clinical and metabolic activity of chlorpropamide in the treatment of diabetes mellitus Ann N Y Acad Sci 74 701-708 (1959)
- BEER B A and M BEER The effect of tolbutamide (Orinase) on the liver Amer J Med Sci 214 437-442 (1950)
- BECKER W H E BUDDACKER u H MÜLLER Blutzuckerwirkung von Nodasan (BZ 55) beim pankreasresezierten Hund Klin Wochr 1948 970
- BELL P H E C DE RENZO and A W MCHERRIS Biological activities of hypoglycin A Abstr IV Int Conf Biochem Wien 1958 9/15 (S 104)
- BEILENS R et V CONARD Influence d'une dose et de doses répétées d'un sulfamide hypoglycémisant sur des épreuves d'hyperglycémie successives Ann Endocr (Paris) 19 1197 1204 (1958)
- P DEHECTER et V CONARD Influence d'une dose unique de BZ 55 sur la stimulation glucémique et la sensibilité à l'insuline du rat normal C R Acad Sci (Paris) 150 1630-1633 (1958)
- A H DOWD J R FRANKSON V C et al. Influence d'une dose unique d'un sulfamide hypoglycémisant sur la sensibilité à l'insuline du rat normal C R Acad Sci (Paris) 150 1630-1633 (1958)
- BEVCOSE E S et al. The relationship of glucagon to the alpha cells of the pancreas Endocrinology 61 1-11 (1957)
- BYNDTPEIDT I et al. R FLAHERTY u H OTTO Das Verhalten der Darmflora unter der oralen Diabetestherapie mit BZ 55 und D 860 Medizinische 1957 634-637
- u H OTTO Schwere hypoglykämische Reaktion im Verlauf der peroralen Diabetestherapie mit BZ 55 Münch med Wochr 1946 1176-1177
- BERGEN S S J G HILTON and A S KOSOV Effect of phenethylbiguanide on adrenal function and responsiveness as measured by ACTH test Proc Soc exp Biol (N Y) 93 625 (1958)

- BERGEN, S S., and W S NORTON Clinical and metabolic effects of phenethylbiguanide Diabetes 9, 183—187 (1960)
- BRONFSTAL, D M., H A LIPS L F HALLMAN and J A SCHRICKER Effects of tolbutamide on the diabetes of acromegaly and on the blood sugar in patients with altered endocrine states Ann N Y Acad Sci 71, 215—232 (1957)
- BRINORK, A Zur Beeinflussung des Stoffwechsels durch Insulin und die blutzuckersenkenden Sulfonamide Wien med Wochr 107, 872 (1977)
- Zur Behandlung der Zuckerkrankheit mit Biguaniden Wien med Wochr 19, 880—882
- Unterschiede in der Insulin- und der Sulfonamidwirkung zwischen Mensch und Versuchstier Wien med Wochr 109, 215—246 (1959)
- u F HELMER Zit nach A BERINGER, K HUTKA, K MOSSLACHER, K MOSER u R WENGER Wien med Wochr 108, 639—643 (1958)
- u D HOFMANN CREUTZNER Über eine Affinität der Leber zum Zucker Wien med Wochr 1957, 94—96
- K HUTKA, K MOSSLACHER, K MOSER u R WENGER Zur Beeinflussung des menschlichen Diabetes mit Insulin, blutzuckersenkenden Sulfonamiden sowie den Biguaniden Wien med Wochr 1958, 639—643 (1958)
- u F KEIBEL Untersuchungen mit den blutzuckersenkenden Sulfonamiden beim Menschen und beim Versuchstier Wien med Wochr 106, 792—794 (1956)
- u A LINDNER Zur Frage des Wirkungsmechanismus blutzuckersenkender Sulfonamide Wien klin Wochr 68, 316 (1950)

- 1923, 1925
- Die Zuckerkrankheit 1 Aufl Leipzig 1934, 4 Aufl Stuttgart 1953
- Ergebnisse einer dreijährigen oralen Therapie des Diabetes mellitus Arzneimittel Forsch 8, 427—430 (1959)
- Indikationen und Ergebnisse der oralen Diabetesbehandlung II Dtsch med Wochr 1959, 1260—1261
- Die Klinik der oralen Therapie des Diabetes mellitus Diabetes mellitus III Congress of

ch

em

7)

57

23

or

3)

or

3)

- BLATHERWICK N R, M SARTON and F HILL. Some effects of synthalin on metabolism. *J Biol Chem* 75: 671 (1927)
- BLECHER O. Diabetes und Tuberkulose. Erfahrungen aus einer Lungenheilstätte. *Z Tuberk* 111: 57—63 (1958)
- BLOCH J and A LEINHARDT. Advantages and disadvantages in shifting patients from tolbutamide to chlorpropamide. *Ann N Y Acad Sci* 74: 94—963 (1959)
- BLOCK J A, LINDNER H and GREINACH. Untersuchungen über die Wirkung von Insulin und Blutzuckersenkenden Sulfonharnstoffverbindungen auf den Glukosegehalt des Kammerwassers. *Wien klin Wochr* 70: 641—643 (1959)
- J STEPANIK and T TEREN. Tonographische Untersuchungen über die Wirkung von N_2 (p-aminobenzolsulfonyl) N_2 butylharnstoff auf den Kammerwasserzucker des Menschen. *Wien klin Wochr* 71: 652—653 (1959)
- BODD R and H P MARAS. The relation of synthalin to carbohydrate metabolism. *J Physiol* 60: 83 (1928)
- BODD R C, DE A ALTSELER, A DUNN, R STEELE, D T ARMSTRONG and J S BISHOP. Effects of exogenous and endogenous insulin on glucose utilization and production. *Ann N Y Acad Sci* 82: 431—449 (1959)
- R STEELE, A ALTSELER, A DUNN, D T ARMSTRONG and J S BISHOP. Further studies on the mechanism of action of insulin. *Metabolism* 8: 520—530 (1959)
- BOHLE E, L F PFYZER, N SCHOFFLING and H STEIGERWALD. Das Verhalten der Blutzucker unter D 860. *Dtsch med Wochr* 1956: 833
- BOIS C DE, W J DEVAL and J HOET. Sur le mécanisme d'action d'un dérivé polyméthyle de la guanidine. *C R Soc Biol (Paris)* 97: 1470 (1957)
- BOLINGER R F and H J GRADY. Effect of aryl sulfonureas on the plasma disappearance of labeled insulin in diabetics. *Amer J med Sci* 233: 162—164 (1957)
- W P MCKEE and J W DAVIS. Comparative effects of DBI and insulin on glucose uptake of rat diaphragm. *Metabolism* 9: 80 (1960)
- P WALLACE, W P MCKEE and J W DAVIS. Interaction effects of DBI, insulin and epinephrine on the isolated rat diaphragm. Symposium on A New Oral Hypoglycemic Agent Phenformin (DBI). Houston (Texas) 1959
- DOLLER P and F KOCK. Zur peroralen Diabetestherapie. *Wien med Wochr* 107: 301—302 (1957)
- BOHRE D. Aspects du mode d'action de certaines substances sulfamidées hypoglycémisantes révélés chez l'homme normal et diabétique par leur effet sur des surcharges intraveineuses de fructose. *Schweiz med Wochr* 87: 1318—1321 (1957)
- BORNSTEIN J. Insulin reversible inhibition of glucose utilization by serum lipoprotein fractions. *J Biol Chem* 209: 513 (1953)
- Inhibition of alanine transaminase by the hypoglycaemic sulphonyl urea derivatives. *Nature (Lond)* 179: 534—535 (1957)
- and R D LAWRENCE. Plasma insulin in human diabetes mellitus. *Brit med J* 1955: 4747—4748—4749
- B W MEADE and W J H SMITH. Salicylates and carbohydrate metabolism. *Nature (Lond)* 169: 115—116 (1952)
- and C R PARK. Inhibition of glucose uptake by serum lipoprotein fractions. *J Biol Chem* 209: 503 (1953)
- BOSHELL B R, G R ZAHND and A F REMOLD. An effect of tolbutamide on ketogenesis in vivo and in vitro. *Metabolism* 9: 21—29 (1960)
- BRÄTCHER K. Wirkung des N (4-Methylbenzolsulfonyl) N_2 butylcarbamids (D 860) auf den Alorandabetes des Kaninchens. *Inaug Diss Freiburg* 1957
- LOLLIV R. Essais de traitement du diabète sucré par le B 7 55. *Presse méd* 64: 643 (1956)
- BOYER D and P DUBOIS. Action hypoglycémique des amino benzène sulfamido alkylthio diazols. Rapports entre la constitution chimique et l'activité pharmacodynamique. *C R Soc Biol (Paris)* 179: 764 (1954)
- BRADLEY R E. Note of oral blood sugar lowering agents in the management of diabetes. Current trends in research and clinical management of diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 82: 513—530 (1959)
- BRATTON C and E H MARSHALL JR. A new coupling component for a sulfanilamide determination. *J Biol Chem* 124: 537—550 (1939)
- BRATTON F. Tuberkulose und Diabetes. *Arztl Wochr* 12: 929—936 (1957)
- BRUN T, B MOSINGER and V KUCZALOWA. A contribution on the mode of action of D 860. *Experientia (Basel)* 15: 190—191 (1959)
- BRAYMAN A E, N W DREY and S SHERRY. Experience with aminase in the management of adult diabetes. *Metabolism* 5: 911—918 (1954)

- BRESLER, R., and F. L. ENGEL. Some metabolic actions of uricase. *Proc Soc exp Biol (N Y)* 95, 739-741 (1957)
- BROD, R. C. Blood dyscrasias associated with tolbutamide therapy. *J Amer med Ass* 171, 296-297 (1959)
- BRON, T. M. Action of sodium salicylate and related compounds on tissue metabolism in vitro. *J Pharmacol exp Ther* 117, 39-51 (1956)

(1958)

- CAMPBELL, G. D. (ed.) *Uric acid metabolism*. New York: Academic Press, 1958, p. 550-561 (1958)
- ons on the pan
962-965 (1956)
C R Soc Biol
- V, sulfamid N, n
izzanti Clin ter

- CATWENBERG H VAN Relation of salicylate action to pituitary gland Observations in rat
Lancet 1941 II 374-375
- J Pharmacol exp Ther 121 272-283 (1937)
- Endocr (Paris) 16 936-961 (1956)
- Etude expérimentale de l'action du BZ 55 sur le rat normal ou alloxanisé II Action
136 603-606 (1959)
- Effects of acute and chronic treatment with carbutamide (BZ 55) on obese hyperglycemic
mice and their lean littermates Endocrinology 63 664-670 (1959)
- CLARK G A Interrelation of parathyroids suprarenals and pancreas J Physiol 58 294
(1923/24)
- CLARKE D W M DAVIDSON E SCHONBAUM and H SEYMEN Some in vitro studies with
BZ 55 Canad med Ass J 74 966-968 (1956)
- and
son
- COATES
J Amer med Ass 140 941-943 (1951)
- COCHRAN J B The respiratory effects of salicylate Brit med J 2 964 (1950)
- R D WATSON and J REID Mild Cushing's syndrome due to sepsis Brit med J 1950
1411-1413 (2)
- CONRY J L and A B CONRY Postular acne staphyloiderma and its treatment with tolbut
amide Canad med Ass J 63 629-632 (1959)
- COLWELL A R and J A COLWELL Pancreatic action of the sulfonylureas J Lab clin Med
53 376-390 (1959)
- COLWELL A R jr J A COLWELL and A R COLWELL Intrapancratic perfusion of the anti
diabetic sulfonylureas Metabolism 5 749-756 (1956)
- and A P COLWELL SR Perfusion studies with sulfonylureas in dogs Ann N Y Acad
Sci 71 125-130 (1957)
- COMSA J Influence of in vitro added thyroxin upon the glucose uptake of the rat diaphragm

- CORI, C F., and G T CORI The influence of insulin and epinephrine on glycogen formation
in the liver J Biol Chem 87 275 (1929)
— Die Kohlenhydratbilanz an der hungernden Ratte nach Insulin und Adrenalininjektion
Biochem Z 206, 39-55 (1929)
- L DETERING u O WELTE Das Diabetesmodell bei Ratten sowie von Kaninchen unter D 860 und diabetogenen Hormonen Dtsch med
Wochr 1957, 1564-1568
- u H EISTER Blutzucker und histologische Veränderungen nach D 860 bei normalen
Kaninchen Dtsch med Wochr 1956, 892-896
- und Glucagon klin Wochr 1955,
43-44
- Experimentelle Untersuchungen zur Funktion der A Zellen der Pankreasinseln und
zur Glucagonwirkung Naunyn Schmiedebergs Arch exp Path Pharmac 237, 23-61
(1955)
- on adrenal pituitary system III Stu
the
and

CRICHIOLI P. - I MANICATI E I TERRELLI: Variante dell'affetto negli eroi del vicario

DAWORSKI, T. S., W. H. KUTZEL, F. M. MATZEK and F. A. WEIGAND. Lessened insulin hypo-
phosphatemia following sulfamidyl *N*-butylurea (BX 55 or carbutilamide). *Proc Soc exp*
Biol (N. Y.) 94: 324-327 (1957).

Da
Da

De

Dr
Rev Prat 1949 2185-2912

DOBSON H L. Diskussionsbemerkung. Conference on insulin and the oral hypoglycemic.

Do

71-570 (1939)
4 New Hypo

Die Wirkungen der von schwerster

⁰⁰ ⁴⁰ ⁸⁰ ¹²⁰ ¹⁶⁰ ²⁰⁰

Drops A W B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

E

Nachweis und Isolierung des Ausscheidungsproduktes von D 860 Dtsch med Wschr
1916 445

DOI: 10.1111/j.1365-2214.2012.03311.x Secondary resistance in oral treatment of diabetes *Acta med scand* 161

Endocrine and Metabolism (1958)
L. H. MORLEY and J. F. VERMAYE: Role of adrenal in response to oryzase. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 99: 132-138 (1958)

DEUMER G M Die orale Diabetesbehandlung in der Chirurgie Chirurg 28 7 (1971).

- DUNCAN, L. J. P., and J. D. BAIRD: Oral insulin substitutes *Scot med J* 2, 171-182 (1957)
- and D. M. DUNLOP: A clinical trial of BZ 55 *Brit med J* 1956 II, 433-439
- J. D. N. NABARRO, W. G. OAKLEY and F. W. WOLFF: A warning note *Brit med J* 1956 454
- DUNLOP, D. M., J. D. BAIRD and L. J. P. DUNCAN: The antidiabetic sulphonamides *J Endocrin* 15, 45-49 (1957)
- DUNCAN, L. J. P., D. F. M. FRIEDMANN, A. R. MAAS, G. A. REICHARD and S. WEINHOFER: Effects of insulin on blood glucose entry and removal rates in normal dogs *J biol Chem* 225 225 (1957)

- FERNER H. and W. REYER: Synthalin A as selective mitotic poison acting on alpha-cells of the islets of Langerhans. *Science* 122: 470 (1955)
- Morphologische Untersuchungen über die Wirkung des N₁-Sulfamyl-N₂-n-butyl-carbamid auf die Inselzellen von Kanarienvögeln und Ratten. *Arzneimittel Forsch.* 11: 256–260 (1956)
- Die Langerhansschen Inseln von Diabetikern nach Behandlung mit dem oralen Antidiabeticum BZ 55. *Dtsch. med. Wschr.* 1956: 331–333
- FERRER P. et J. IZARD: Un nouveau cas de diabète infantile sensible aux sulfamides hypoglycémisants. *Presse méd.* 87: 417 (1959)
- FIELD J. B. and D. D. FERNANDEZ: Sudden death in a diabetic subject during treatment with BZ 55. *Diabetes* 6: 67 (1957)
- Effects of carbutamide in the diabetes associated with acromegaly. *Diabetes* 6: 70–72 (1957)
- and M. L. WOODS: Effect of oral hypoglycemic drug (carbutamide) on glycogen deposition by isolated rat diaphragm. *Proc. Soc. exp. Biol.* (N.Y.) 94: 534–536 (1956)
- FISHERLUND J. T., J. FIELD and E. HALL: Effect of sodium salicylate and acetylsalicylate on metabolism of rat brain and liver in vitro. *Amer. J. Physiol.* 161: 727 (1951)
- FISTER V., D. BÄR u. L. P. BABJISA: Verhinderung von Alloxandabetes bei Ratten mittels BZ 55, D 860 und Sulfathiazole. *Diabetes mellitus 3. Kongress der internat. Diab. Feder* Düsseldorf 1958: S. 342–354. Stuttgart: Georg Thieme 1959
- FOLY P. F., G. GALANZOS, G. D'AMICO and D. HATYMAZIAN: Comparison of some metabolic effects of insulin, chlorpropamide and other hypoglycemic substances. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 74: 570–574 (1959)
- R. R. WEINSTEIN and J. A. BURTH: Secretion of insulin and of a hyperglycemic substance studied by means of pancreatic femoral cross circulation experiments. *Amer. J. Physiol.* 167: 197 (1949)
- FORBES J. H.: Experiments with chemicals noxious to the pancreatic alpha cells. *Amer. J. clin. Path.* 23: 1002–1011 (1953)
- and W. O. READ: The activity of extracted pancreatic hyperglycemic glycogenolytic factor after cobaltous chloride and synthalin A. *Endocrinology* 54: 203 (1954)
- FORBATH N. and D. W. CLARKE: The effect of phenethylbiguanide upon the metabolism of the isolated rat diaphragm. *Canad. J. Biochem.* 37: 1111 (1959)
- FORSTER A.: Determination of metahexamide in human plasma. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 8: 496–501 (1959)
- W. L. MILLER, J. HARRIS and W. A. BRUCK: Determination of plasma levels of tolbutamide. *Proc. Soc. exp. Biol.* (N.Y.) 96: 180–183 (1957)
- FORSTER R. B. and H. R. HOFFMANN: Lack of effect of carbutamide (BZ 55) on the metabolism of alcohol. *Diabetes* 6: 23–30 (1957)
- FORSHAM P. H.: Summary of the monograph. Current trends in research and clinical management of diabetes. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 82: 640–643 (1959)
- G. J. MAGGIO and D. F. DOROSY: A clinical comparison of chlorpropamide and tolbutamide. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 74: 672–682 (1959)
- FRANKEL K. A. u. K. SCHULTZ: Kritische Betrachtungen zur Wirkungsweise des oralen Antidiabetikums Nodanin. *Dtsch. med. Wschr.* 77: 209 (1956)
- FRANKEL-CORRAI M. L., J. HARRING, M. E. SIMPSON and H. M. EVANS: Effect of purified pituitary preparations on the insulin content of the rat's pancreas. *Amer. J. Physiol.* 135: 404–410 (1948)
- FRANCINI P. DE N. FISSO, L. BERTINO e B. CAMPARELLI: Osservazioni sul compartimento glucidico dei cani diabetici trattati con i nuovi farmaci ipoglicemizzanti. *Minerva med. (Torino)* 49: 1504 (1958)
- FRANK E.: Synthalin. *Med. Klin.* 1959: 1218
- M. NOTEMANN u. A. WAGNER: Über synthetisch dargestellte Körper mit insulinartiger Wirkung auf den normalen und den diabetischen Organismus. *Klin. Wschr.* 1926: 2100–2107
- Über die experimentelle und klinische Wirkung des Synthalins. *B. klin. Wschr.* 1925: 1998–2000
- Über die Guanidinhypoglykämie. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* 115: 55–63 (1925)
- Die Synthalinbehandlung des Diabetes mellitus. *Dtsch. med. Wschr.* 1926: Nr. 43: 50
- R. STERN u. M. NOTEMANN: Die Guanidinderivate Dimethylguanidin. Toxikose des Säugetiers und ihre physiopathologische Bedeutung. *Z. ges. exp. Med.* 24: 341 (1921)
- FRANKE H. u. J. FUCHS: Ein neues antidiabetisches Prinzip. *Dtsch. med. Wschr.* 1955: 1449–1457
- RASER R., M. HARRINGTON, C. JOPLIN, G. STUART, J. WALLACE OWEN and F. WOLFE: The type of diabetic patient responding to oral sulphonylureas. *Diabetes mellitus 3. Kongress internat. Diab. Feder* 1958: Stuttgart 1959: 403–409

FRAWLEY, TH F, ST BEAL, M M CAMUS and J FOLEY A concept of the mechanism
sulfonylurea induced hypoglycemia based on studies of glucose and pentose disposal
in man Ann N A Acad Sci 71, 81-96 (1957)

- TH F SHELLEY J W RIVAN, E J. MARCOLLES and J J CRICOTTI Further studies
the significant role of the liver in sulfonylurea hypoglycemia Ann N Y Acad Sci
460-478 (1959)

FREDERICK D The association of insulin molecular units in aqueous solutions Arch Bioche
67 218 (1956)

FRINKEL, N, and S H JAGAR The effects of the arylsulfonylureas on the respirati
activity and glucose metabolism of isolated rabbit kidney cortex Endocrinology 64
1002-1009 (1959)

- and M D BRYAN Endogenous insulin resistant diabetes Mellitus J Biol Chem 235
139-145 (1960)

FRIEDMAN, M D and A MARBLE Insulin hypoglycemia in patients with diabetes mellitus
Endocrinology 29, 577 (1941)

FRIEZ I B J V MORTON M WEINSTEIN and R LEVINE Studies on the mechanism of
action of the sulfonylureas Metabolism 5, 744-748 (1956)

GEHAZZINI, E A JACOBSON and J. H. HARRIS The mode of action of
the sulfonylurea spoglice
N, n butyl carbamide
tel Forsch 8 477-479
- 1 77 57

GEHAZZINI, E A JACOBSON and J. H. HARRIS (1957)

683

1997

Histopathologie des Ilots de Langerhans après traitement oral du diabète Diabète 19,8

- J. CHRISTOPHE et R. BELLENS. Etude expérimentale d'un sulfam de hypoglycémiant.
I. Modifications morphologiques provoquées chez le rat normal et le rat diabète que par le R. P. 2254. Ann. Endocr. (Paris) 16: 946-90 (1966)

— — — and J. MAYER: Pancreatic islets in mice with the obese-hyperglycemic syndrome: Lack of effect of carbutam de Diabetes 9: 63, 69 (1970)

GERSCHENFELD H M et A J SOLANI Act on d'un sulfamide hypoglycémiant sur les mitoses C R Soc Biol 1-1 1917 1018 (1957)

19

CIV

60

CONVULSION D'ÉTÉ

DOUDEM 6 546 (1957)
(OOR H C en J Th R SCHREIJDER Polyneuritis na gebruik van natrium Ned T
Geneesk 101 402-403 (1957)

GORDON R. S. JR. and A. CHEKES. Unesterified fatty acids in human blood plasma. *J. Clin. Invest.* 36: 606 (1956).

GORDON M F J F BICK and F D W LUKENS Hypoglycemia with sulfonylureas in various types of experimental diabetes Diabetes 6 7 12 (1957)

GOURLEY D R H Relation between structure of sulfonylurea compounds and their effect

GREENHOW, E. H. *Med Times* 1, 597 (1880), zit nach GROVE, M., and L. A. GREENBERG
 FREIF, St. Erfahrungen mit der oralen Diabetesbehandlung *Wien med Wschr* 104, 318—
 323 (1958)

GREENHOW, E. H. *Med Times* 1, 597 (1880), zit nach GROVE, M., and L. A. GREENBERG
 FREIF, St. Erfahrungen mit der oralen Diabetesbehandlung *Wien med Wschr* 104, 318—
 323 (1958)

Endokrinol April 1950

419—423 (1940)

— Factors affecting the insulin content of the pancreas *Physiol Rev* 24, 400—444 (1944)

— Islet cell function *Ann N Y Acad Sci* 32, 266—296 (1959)

HALL, D. E., E. G. TOMICH, and E. A. WOOLETT: Metabolic effect of salicylate *Brit med J*
 1954 II, 90

HALL, G. H., M. F. CROWLEY and A. BLOOM. Oral treatment of diabetes *Brit med J* 2, 71
 (1958)

zu Untersuchungen zur peroralen Diabetestherapie mit einem Sulfonyl

a Indikations
 ch Gesundh

if tolbutamide
 lorpropamide

ic studies with
 macology and
 59)
 vivo J biol

tiken Arztl

sohten Serum
 butylcarbamid

rumcholesterin

duced hyper-

- HASSALL C H K FAYLE and P FENG Hypoglycemia A B Biologically active polypeptides from *Bhigia sapida* Nature (Lond.) 173 306 (1954)
- Hypoglycemia A and B two biologically active polypeptides from *Bhigia sapida* Biochem J 60 334—339 (1955)
- HASSELBLATT A u G BASTIAN Vergleichende Untersuchungen über die krampferzeugende Wirkung von Insulin und N_1 (4 Methyl benzolsulfonyl) N_4 -butyl harnstoff unter normalen und nach einer Behandlung mit Thyroxin gehaltenen Arzneimittel Forsch 8 590—594 (1958)
- u W BLUDAU Dosisabhängigkeit des Krampfes bei N_1 (4 Methylbenzolsulfonyl) N_4 -butylharnstoff Klin Wochr 19
- u R SCHUSTER Die Wirkung des Rastamonhypoglykämie auf die Rastamonhypoglykämie Klin Wochr 19
- HÄUSSLER A Die Wirkung von N_1 (4 Methylbenzolsulfonyl) N_4 -butylharnstoff im Serum im Harn und im Kot Arzneimittel Forsch 6 393—394 (1956)
- HAWKINS R D and R E HAIST The effect of BZ 55 (carbutamide) on the glucose 6 phosphatase activity in the livers of intact and alloxanized female rats Canad J Biochem 35 215—218 (1957)
- M A ASHWORTH and R E HAIST The effect of BZ 55 on glucose-6 phosphatase activity Canad med Ass J 74, 972—973 (1956)
- HAZELWOOD R L The peripheral action of tolbutamide in domestic fowl Endocrinology 61 611—618 (1958)
- HECKT A Unpublished data sit nach HECKT u GOLDNER Metabolism 8 418—428 (1959)
- and G GOLDNER Reappraisal of the hypoglycemic action of acetylsalicylate Metabolism 8 418 428 (1959)
- HEIDEMANN A, M WEINSTEIN and R LEVINE Clinical experience with carbutamide and tolbutamide Metabolism 8 973—977 (1959)
- HEINIKÄLÄ, O Studies on the effect of BZ 55 and D 860 on the pancreatic islet cells of rat Ann Med intern Fenn 45 63 66 (1956)
- HEITZKY H A Über die sogenannten Spätversager der peroralen Diabetestherapie Endokrinologie 11 220—236 (1958)
- u H HAGEN Klinische Untersuchungen an Zuckerkranken mit F 607 (Chlorpropamid) einem neuen peroralen Antidiabeticum Med Klin 63 1695—1698 (1958)
- u H HAGEN Kritisches zur peroralen Diabetestherapie Med Klin 1956 1217—1221
- HEVNER A R, B L WACHENBERGER, ST S FAJANA and J W COVY Comparative effects of insulin and ornase on blood levels of pyruvate and alpha-ketoglutarate in normal subjects. Metabolism 8 63—69 (1959)
- HEWNING N H KINKLEBERG O ZETTLER I NEUBAUER u G KOUTSOVUS Über die Wirkung von BZ 55 und D 860 auf die Acidität und Motilität des Magens Gastroenterologia (Basel) 67 63 (1957)
- HENRY W L, J H KIRK and A S HALL Factors determining the liver glycogenating action of ornase Amer J Physiol 192 514—516 (1958)
- HERRANDEZ D M u R CANDELA, J L R CANDELA Acción in vitro del DBI sobre el consumo de oxígeno y glucosa del cerebro y diafragma aislado de rata Rev Ibero Endocr 23 39 (1958)
- HESSE E u O TAUBMAN Die Wirkung des Biguanids und seiner Derivate auf den Zuckerstoffwechsel Naunyn-Schmiedeberg's Arch exp Path Pharmac 112 290 (1959)
- HEYSE L Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Cortison Prednisolon N_1 (4 Methyl benzolsulfonyl)- N_4 butylharnstoff (D 860) und 5-(O Toly sulfonamido)-3 methyl 1,2,4 thiodiazol (Bayer 3232) auf die chronische CCl_4 Vergiftung der Ratte Dissertation Freiburg i Br 1960
- HETZEL B S, J S CHARNOCK and H LINDER Metabolic effects of salicylate in Man Metabolism 8 205—213 (1959)
- and D C HINE The effect of salicylates on the pituitary and suprarenal glands Lancet 1951 II 94
- u WILLIAMS and H LINDER Early metabolic effects of triiodothyronine and hydrocortisone in Man Austr Ann Med. 6 218 (1957)
- HILL A R Hypoglycemia and fatty metamorphosis of the liver in the vomiting sickness of Jamaica J Path Bact 66 334—335 (1953)
- HIRSCH KAUFFMANN H u A WAGNER Zur Frage der Milchsäure Produktion bei Synthalin gebrauch Klin Wochr 1959 1866
- HIRSCH MAMROTH P u G PERLMANN Das synthetische Guanidinderivat Synthalin in der ambulanten Praxis Dtsch med Wochr 1957 Nr 3
- HOEFKER W Insulinbedarfsminimum und Sulfonylharnstoffbehandlung des Diabetes mellitus Klin Wochr 1957 668—672

- HOFSTETTER, J. R., et CL. RAMEL. L'application des sulfonyl urées au traitement du diabète sucré *Schweiz med Wochr* 89, 821-827 (1959)
- HOLLNAGEL, G. Guanidines and oxidative phosphorylation *Acta Pharmacol (Kbh)* 11 Sup. 1, 7 (1955)
- HOLT, L. V. *Pancreas endocrine et antidiabétiques par voie orale* *Ann Endocr (Paris)* 19, 171-173 (1957)
- Der Einbau von V^{14} Glukose in Leber und Muskelglykogen unter Einwirkung von Aminobenzolsulfonylbutylharnstoff *Biochem Z* 330, 108-112 (1958)
- Der Einfluß von Aminobenzolsulfonylbutylharnstoff auf die Glukoseabgabe der Leber und Glukoseaufnahme der Körperperipherie *Biochem Z* 310, 378-384 (1959)
- Über die Wirkung von Arylsulfonylharnstoffen auf den Kohlenhydratstoffwechsel *Endokrinologie* 36, 158-167 (1959)
- J. KRACIT, B. KROGER and J. KUTNER. Carbutamide and plasma insulin activity *Science* 125, 735-736 (1957)
- Inseln
- Naunyn
- hans mak
- amid
1123
- (1956)
- (1958)
- ne Natur
- flavins auf
- inbau von
- 7, 36-42 (1939)
- , 69
- insuline par les sulfamides
- ds in hypophysectomized,
- 7-732 (1956)
- h. monomeric sulfonam
- HULTQUIST, G. T. Hypoglycemic effect of monoiodoacetic acid and iodine *Nature (Lond)* 182, 318-319 (1958)
- HULTQUIST, G., G. NATHORST WINDAHL och L. JOHANSSON. Några synpunkter på mekanismen för den antidiabetiska verkan av sulfonamidurinarpreparat *Nord Med* 54, 1873 (1957)
- HUMBEL, R., M. STAUB u. E. R. FROESCH. Der Einfluß von Insulin und oralen Antidiabetika auf die Glukoseaufnahme und den Gasaustausch von isoliertem Fettgewebe *Schweiz med Wochr* 89, 381-382 (1959)

KABELITZ, G., u. W. KAPPEL: Sulfonylharnstoffderivate in der Behandlung der Pnass

19191, 386

— Inhibition of glycogenolysis with tolbutamide in liver slices. *Lancet* 1959II, 291

— and G. SZINAY: The effect of tolbutamide on toxic liver injury. *Diabetes* 9, 126-128 (1960)

00, 011 (1950)

KAUF, H.: Vergleichende Untersuchungen über den Blutzuckerabfall nach intravenöser Gabe von Insulin und N (4 Methyl benzolsulfonyl) N' butylcarbamid (D 860) bei Lebergesunden und Zirrhotikern. Dissertation Freiburg i. Br. 1958

KENNEDY, E. P., and A. L. LEHNINGER: Phosphorus metabolism. Vol II. Ed. by W. D. McELOY and B. GLASS. Johns Hopkins Press 1952

KIBLER, R. F., and G. GORDON: Effect of tollysulfonylurea (ornase) on net splanchnic glucose production in man. *J. Lab. clin. Med.* 48, 824 (1956)

KINSALL, L. W., G. D. MICHAELS, F. R. BROWN and R. W. FRISKEY: Observations with

II 1-13 (1951)

(Texas) 1959

W. am abend me bei der ersten Diabetes Behandlung

- Mechanism of anti diabetic activity of calcium mesoaspartate Jap J Pharmacol 4, 103-110 (1955)

KUHLEN E Das Verhalten der diabetischen Stoffwechsellage bei der akuten Hepatitis
Archl Prim 9, 23 2-3 (1977)

LAUFRECHT, W u I TRAUERSCHOLD Nachweis eines direkten Insulineffektes auf den Kohlen
Archl Prim 9, 23 2-3 (1977)

3 a faible dose chez
le poisoning Arch
on tubular glucose
302-312 (1958)
th chlorpropamide
ula Vortrag auf der
lebergs Arch exp

- LESTRADET H J BESE et C JEZZEQUE. Etude de l'action des substances hypoglycémiantes sur un groupe de 275 enfants diabetiques. *Presse med* 6, 503-506 (1957)
- LEVY M E and W H DARGAVIT. Influence of thyroid on adrenocortical function. *J clin Endocr* 15 1499 (1953)
- LEVY R M S GOLDSTEIN B HCOOLESTER and S ALLEY. Action of insulin on the permeability of cells to free hexoses as studied by its effect on the distribution of galactose. *Amer J Physiol* 163 70 (1960)
- LEWIS CH. Antibacterial properties of ornase in infected mice. *Proc Soc exp Biol (N Y)* 91 772-774 (1957)
- LINDENAU R D. Severe hypoglycemia caused by chlorpropamide. *Diabetes* 11 110-113 (1960)
- LINKE A K RIEDFELD U F SCHULE. Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Sulfonylharnstoff (D 860) und von Insulin auf die Aktivität der Glukose 6 Phosphatase in der Leber von normalen und alloxandiatibetischen Ratten 6 Symposium Dtsch Ges Endokrinologie 19.10 Heidelberg. Springer 2 222-238
- LISBOA P E V CASTEL-BRANCO M M M RIBEIRO DA MASCARA M J ARSOLAS e M T CORTEZ. Primeiros ensaios de terapêutica deambulatória da diabetes pela fenetil diguanida (DBI). *J Med (Porto)* 39 61 (1959)
- LOBBERG H. Eine klinische Methode zur quantitativen Bestimmung von Salicylsäure im Blutserum und Liquor cerebrospinalis. *Biochem Z* 170 173-184 (1926)
- LOEWENTHAL J J C ROSE and G TELLY. Experiences with chlorpropamide especially in the brittle diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 74 660-662 (1959)
- LOGOTHETOPOLLOU J and J M SALTER. 7th nach G A WERZSHALL (1957)
- LOHMANN D. Zur Wirkung der peroralen Antidiabetika auf den Eiweißstoffwechsel. *Dtsch Z Verdau u Stoffwechselk* 19 9-12 (1959)
- LOOMIS W F and E LIPMAN. Reversible inhibition of the coupling between phosphorylation and Oxidation. *J Biol Chem* 173 607-608 (1945)
- LOUBATIERRE A. Etude expérimentale chez le chien des accidents nerveux irréversibles consécutifs à l'hypoglycémie prolongée provoquée par le sulfisopropylthiodiazol. 43e Congrès des méd alién neurol de France Montpellier 1942, p 410. Paris Edit Masson
- Analyse du mécanisme de l'action hypoglycémiant du p-amino benzene sulfamido thiodiazol (2234 R P). *C R Soc Biol (Paris)* 134 766-767 (1941)
- Relations entre la structure moléculaire et l'activité hypoglycémiant des amino benzène sulfamido-alkylthiodiazols. *C R Soc Biol (Paris)* 134 830 (1941)
- Physiologie et pharmacodynamie de certains dérivés sulfamidés hypoglycémiant. Contribution à l'étude des substances synthétiques à tropisme endocrinien. Thèse Doctorat Sci naturelles Montpellier 1946 No 80 Montpellier Edit Causse Graille et Castelnaud 1958
- Etude physiologique et pharmacodynamique de certains dérivés sulfamidés hypoglycémiant. *Arch int Physiol* 34 174-177 (1946)
- L'utilisation de certaines substances sulfamidées dans le traitement du diabète sucré expérimental. *Presse med* 67 1701-1703 1728-1730 (1951)
- Utilisation de substances sulfamidées dans le traitement du diabète sucré. *Ti (rapio)* 10 907-926 (1951)
- Sulfamides hypoglycémiant et antidiabétiques. *Antibiot et Chemother (Basel)* 1 80-114 (1957)
- P BOUYARD and C FRETAL DE LACLOS. Arguments physiologiques récents en faveur de l'origine intrapancréatique de l'action hypoglycémiant et antidiabétique du p-amino-benzène sulfamido isopropylthiodiazol. *C R Soc Biol (Paris)* 149 2187 (1951)
- — — Etude expérimentale chez le diabétique humain du para-aminobenzoène sulfamido isopropylthiodiazol. *Sem Hôp Paris (Ann Rech Méd)* 32 1-6 (1956)
- — — et A SASSINE. L'hypophyse et les centres d'encéphaliques sont ils directement impliqués dans l'action hypoglycémiant du para-aminobenzoène sulfamido isopropylthiodiazol? *C R Soc Biol (Paris)* 149 140-141 (1956)
- — — La guérison du diabète sucré métabolique provoquée chez le chien par les sulfamides hypoglycémiant. Conditions expérimentales et caractères. *C R Soc Biol (Paris)* 151 2179 (1957)
- — — et R ALMEIDA. Renforcement et prolongation des effets de l'insuline par les sulfamides hypoglycémiant et antidiabétiques. *C R Soc Biol (Paris)* 149 1601-1603 (1955)
- — — A SASSINE et C FRETAL DE LACLOS. Le mécanisme et les conditions du maintien de la guérison du diabète sucré métabolique provoquée par les sulfamides hypoglycémiant et antidiabétiques. *J Physiol (Paris)* 46 253-256 (1954)
- LOUIS L H S FARRAS J M COYNE W A STRICK J B WISCHER and I L JOHNSON. The structure of a urinary excretion product of 1 butyl 3 p tolyl sulfonylurea (ornase). *J Amer chem Soc* 78 5781 (1956)

172-177 (1932)

LUBLIN, A. Der Einfluß des Synthins auf den respiratorischen Quotienten beim Diabetiker

1036-1039

LUNDGAARD, E. Insulin and glucose uptake by the liver *Acta physiol scand* 31, 215-220

(1934)

LUTWAK MANN, C. The effect of salicylate and cinchophen on enzymes and metabolic pro-

Höp

te on

hypo-
) 132,

betes

betes

Wien

med

- Canad. med. Ass. J. 65 3 1190/1
 — L. KUYATT and P. P. RAGO Clinical experience with DBI (phenformin) in the management of diabetes Canad. med. Ass. J. 69 773 (1959)
 — — and L. A. SAOUE Experience with tolbutamide (orinase) in the management of 100 cases of diabetes Canad. med. Ass. J. 77 429—438 (1957)
 McKEVITT J. M. P. H. MARSHALL and J. M. STONERS BZ 55 in diabetes Brit. med. J. 1956 490 448—451

DOI: 10.1007/978-3-642-11111-1_2

44—47

- Untersuchungen zur Frage einer kombinierten oralen Diabetestherapie Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 66 723—726 (1959)
 — u. L. P. KRALL Möglichkeiten und Grenzen der Diabetestherapie mit Biguanidderivaten Dtsch. med. Wschr. 1960 577—594
 — u. A. MARBLE Der Wert des Tabletten Schnelltests für die Indikationsstellung der Behandlung mit N-(4 Methyl benzolsulfonyl)-N-butylharnstoff Arzneimittel Forsch. 8 430—439 (1959)
 — u. E. MEYERST Zur Frage der Anwendung von BZ 55 oder D 860 als orales Antidiabetikum Munch. med. Wschr. 1956 1325—1328
 — u. W. BEITZ Klinische Erfahrungen mit dem blutzuckersenkenden Biguanid DBI Munch. med. Wschr. 1958 1056
 — Weitere Ergebnisse der Diabetesbehandlung mit blutzuckersenkenden Biguaniden Munch. med. Wschr. 1958 1849
 MELLANDER, R. Fall av hypoglykämiskt coma vid insulinbehandling av diabetes mellitus Svenska Lak. Tidn. 41 450—453 (1957)
 MELLINGHOFF, C. H. Orale Diabetestherapie Med. Klin. 51 1497—1502 (1956)
 MILLER, H. u. B. SACHSE Die orale Behandlung des Diabetes mellitus mit D 860 und BZ 55 Arzt. Wschr. 11 1058 (1956)
 MEYERST, R. Dr. R. BEILKE et V. CORNARD Action d'un traitement prolongé au BZ 55 sur l'assimilation glucidique et la sensibilité à l'insuline du rat normal. C. R. Soc. Biol. (Paris) 149 1800—1802 (1956)

HEUTTFER, R C DE, A K KHACHADURIAN and A MARBLE Immediate effects of intravenous injections of tolbutamide and insulin on blood glucose and amino acids Proc Soc exp Biol (N Y) 99, 33-35 (1959)

severe anoxic conditions Amer J Physiol 140, 474-492 (1944)

HILLER M and J W CRAIG The use of tolbutamide in the management of various types of diabetes mellitus and studies of possible mechanisms of its actions Metabolism 5, 869-873 (1956)

— M S MACKENZIE W R DRUCKER, W CAMWARY and H WOODWARD Studies of the

C^{14} glucose by rats given tolbutamide J Pharmacol exp Ther 114, 510-521 (1957)

to

1955 (1955)

3-6, — — — — — as antagonist of C factors in

1953 (1953)

and R H BROTH KAHN The inactivation of insulin by tissue extracts Arch Biochem 20 1 (1949)

- MONSIE G. Daueranwendung von blutzuckersenkenden Harnstoffderivaten bei stoffwechselgesunden und alloxandibetischen Hunden Dtsch med Wochr 1937, 1576 bis 1578
- u H BIERKREIL Die Wirkung von BZ 53 und D 860 auf den Blutzucker und den Serumspiegel an Phosphor, Kalium und Natrium von Hunden Dtsch med Wochr 1936 900 bis 902
- — u A CZYZIK Blutzucker, Plasma-Amino Stickstoff sowie Phosphor und Kalium im Serum von gesunden und diabetischen Hunden unter akuten Belastungen mit blutzuckersenkenden Harnstoffderivaten Dtsch med Wochr 1937 1579—1580
- A CZYZIK u H BIERKREIL Die Veränderungen einiger Blutbestandteile (Dextrose, Plasma-Amino Stickstoff, Serumphosphor, Serumkalium) bei gesunden Hunden nach peroraler Gabe von blutzuckersenkenden Harnstoff Derivaten Arzneimittelforsch 8 475—477 (1958)
- — u H ULBRICH Akute Belastungen zur Frage der Stoffwechselwirkung von N-(4 Methylbenzolsulfonyl) N-butylharnstoff (D 860) bei Gesunden und Diabetikern Dtsch med Wochr 1937 1542—1544
- u J HAGEMANN Die Wirkung verschiedener Dosen von BZ 53 beim Kaninchen Arzneimittel Forsch 8 389—390 (1954)
- u W KNITSCH Über die Wirkung von D 460 an Leberschnitten Dtsch med Wochr 1936 801
- — Über die Wirkung von D 860 auf die Chloride-6-Phosphatase der Leber Naturwissenschaften 43 449 (1956)
- K W KNITSCH H BOGER (WERNER u WERNER Untersuchungen über die Wirkung von N-(4 Methylbenzolsulfonyl) N-butylharnstoff (D 860) an Geweben und Fermenten in vitro Dtsch med Wochr 1937 1580 1581
- u G STOTTER Klinische Ergebnisse mit D 860 Dtsch med Wochr 1936 820—823
- H ULBRICH H BIERKREIL u A CZYZIK Beobachtungen während der Einstellung von Diabetikern auf N-(4 Methylbenzolsulfonyl) N-butylharnstoff (D 860) Dtsch med Wochr 1937 1528—1528
- — u F JUTZI Untersuchungen zur Einstellbarkeit von Diabetikern auf N-(4 Methylbenzolsulfonyl) N-butylharnstoff (D 860) Klin Wochr 1937 845—845
- — — Antennen der Einstellbarkeit von Diabetikern auf N-(4 Methylbenzolsulfonyl) N-butylharnstoff (D 860) Dtsch med Wochr 1937 1514—1515
- — — Über Dauererfolge der D 860 Therapie Dtsch med Wochr 1937 1524—1525
- u G WITTEWAGEN Über Blutspiegel und Ausscheidung von N-(4 Methylbenzolsulfonyl) N-butylharnstoff (D 860) Dtsch med Wochr 1937 1556—1557
- — u W LANOWYBECK Über die Ausscheidungsprodukte von N-(4 Methylbenzolsulfonyl) N-butylharnstoff beim Hund Naturwissenschaften 43 13 (1954)
- MOOREVORO P. Über einen während Tolbutamidbehandlung aufgetretenen Fall von Myxoedem Medizinische 1937 1622—1623
- MOOREHEAD J A u S FAJANS u J W COOK The effect of phenethyl biguanide on pyruvate utilization in man Clin Res 6 48 (1958)
- and R M KARK Physiologic actions of orinase and their relationship to the types of diabetes in man Metabolism 8 847—863 (1956)
- — and D D CULLMAN Effects of tolbutamide and insulin on fructose and glucose metabolism in diabetes mellitus Ann N Y Acad Sci 71 97 102 (1957)
- MORAWITZ P. Unsere Erfahrungen mit Synthabio Münch med Wochr 1927 571
- MONTAU R R DEVIL, A BARRAZIN P M DE TRIVERSE et M MARTINET Note préliminaire sur le traitement oral du diabète par le D 860 Presse méd 64 1261 (1956)
- MONROE H E M J HENDERSON D M REGEN and C L PARK Regulation of glucose uptake in heart muscle from normal and alloxan diabetic rats The effects of insulin growth hormone cortisone and anoxia Ann N Y Acad Sci 82 387 (1959)
- MORONSTERN L L and L R GARRETT Determination of the half life of metahexamale in normal humans Ann N Y Acad Sci 82 502—507 (1959)
- MORSANI M e S DEBRAVALLE L I Cicloal 3 p-toluensulfonurea nella terapia del diabete mellito Ateneo di Anna Pettara 10 2 (1957)
- MORTONMORE G E u C DI RAIMONDO and P H FORSHAM Metabolic effects of orinase in diabetes including two cases complicated by other endocrinopathies Metabolism 5 840 bis 846 (1956)
- and F TETZKE Studies on the mechanism of capture and degradation of Insulin J^{14} by the cyclically perfused rat liver Ann N Y Acad Sci 82 329—337 (1959)
- — and DE WITT STETTER Metabolism of Insulin J^{14} Studies in isolated perfused rat liver and hind limb preparations Diabetes 6 30—314 (1959)
- MOSCA L. Some effects of tolbutamide on the pancreatic islets of growing rats Quart J exp Physiol 43 285—289 (1958)

- MOSINGER, B., and T. BRAUN Potentiating the diabetogenic effect of alloxan by N sulphonyl N butylurea (BZ 55) *Experientia* (Basel) 15, 317 (1959)
- MOSS, D. G. The estimation of BZ 55 and sulphonamides in blood sugar filtrates *J. clin. Path.* 10, 371—372 (1957)
- MOSS, J. M., and DE WITT E. DE LAWTER Metahexamide in diabetes therapy *Ann. N. Acad. Sci.* 82, 614—617 (1959)
- — and J. J. CANARY The results of the treatment with tolbutamide of 200 diabetic patients *Diabetes* 8, 1—10 (1959)
- — — — — *Lancet* 1958 II, 553—554
- — and I. WANG Intermittent sulphonylurea therapy in the management of diabetes mellitus *Diabetes mellitus 3 Kongr. der Internat. Diab. Feder. Düsseldorf 1958* 470—471
- — — — — (1958)
- O'DONOVAN, C. J. Analysis of long term experience with tolbutamide (Orinase) in the management of diabetes mellitus *Diabetes* 8, 1—10 (1959)
- — — — — 902—904
- — — — — Die Zitronensäureausscheidung im Harn nach Verabfolgung von N-(4-Methylbenzoyl-sulfonyl)-N'-butylurea (D 860) *Naturwissenschaften* 44, 12 (1957)
- — — — — Erste Erfahrungen mit tolbutamid (Orinase) in der Therapie des Diabetes mellitus

- 1901 8127 42 42 (1901)
 — Influenza dell'acido tiotico sul ricambio dei carboidrati II) Boll. Soc. ital. Biol. sper
 22 52 (1906)

- 811-812
 PEARLMAN, W. The clinical results of the treatment of diabetes mellitus with DBI (Phen
 formin) Symposium on A New Hypoglycemic Agent, Phenformin (DBI) Houston (Texas)
 1959
 PELLEGRINI, R. Ricerche sperimentali sul un nuovo sulfamidico ad azione ipoglicemizzante
 Arch. ital. Sci. farmacol. 6 299-304 (1936)
 PENNELL, R. Effects of salicylic acid on aerobic respiration of rat brain preparations Fed
 Proc. 19 1002 (1959)

(1959) 103

(1901)
 PELLEGRINI, R. (1901) 103

191

(1901) 103
 PELLEGRINI, R. (1901) 103

— — — G. TRESEK u. M. OTTO: Das Problem des Sekundärversagens der oralen Diabetes

1957] 193-204
JONES, R. L. F. IZIFER and DE WITT GOODMAN. Influence of chlorpropamide upon post

LATIMER H. C. Etudes sur le mode d'action des sulfonylurées dans le diabète humain
Rev franç Ft clin biol 1977 11 803-807
Etudes sur le mode d'action des arylsulfonylurées hypoglycémiantes Helv med Acta
26 829-859 (1959)

G T MOURATOFF R J GADSK and P J KING Phenethylbiguanide a new orally given hypoglycemic agent J Amer med Ass 171 252-257 (1959)

ORFER H. Pathologic findings in jaundice associated with iproniazid therapy Amer J med
Assoc 168: 293, -2242 (1958)

55948 W. Betrachtungen zur Agranulocytose durch orale Antidiabetika anlässlich eines tod

ROD HORN S et H C PLATTNER Influence d'un sulfamide hypoglycémiant sur la syphilis
 425 S. Canada 10 101-967 (1977)

- QUITZOW G R SPIES u G WUDRAK WALDHEIM Zur Frage der hepatotoxischen Wirkung chronischer Sulfonamidgaben im Rahmen der oralen Diabetestherapie Wien med Wochr 107 464-466 (1957)
- RADDING H S Metabolism of electrolytes with the use of DBI Symposium on A New Hypoglycemic Agent Phenformin (DBI) Houston (Texas) 1959
- RAPAPORT O J Action of oral antidiabetic drugs on the carbohydrate metabolism of isolated rat diaphragm In Diabetes mellitus III Kongreß der International Diabetes Federation Dusseldorf, 1959 Stuttgart Georg Thieme 1959
- Action of oral antidiabetic drugs on carbohydrate metabolism of isolated rat diaphragm Metabolism 8 195-204 (1959)
- and H LUDENBAEK Action of carbutamide on isolated diaphragm of alloxan diabetic rats Metabolism 8 757-761 (1959)
- RALLI C P and A M TISSE The comparative effects of synthalin and insulin on the depancreatized dog J Pharmacol exp Ther 37 451-461 (1929)
- PAMEL, CL et J R HIRSTETTER Traitement ambulatoire des diabétiques avec un sulfamide hypoglycémiant Praxis 19:6 3-6
- RANDLE I J Anaerobic uptake of glucose in vitro by the isolated rat diaphragm Nature (Lond) 178 983-984 (1956)
- and G H SMITH Regulation of the uptake of glucose by the isolated rat diaphragm Biochem biophys Acta 25 412-443 (1957)
- Regulation of glucose uptake by muscle I The effects of insulin anaerobiosis and cell poisons on the uptake of glucose and release of potassium by isolated rat diaphragm Biochem J 70 430 (1958)
- RATHERY F R KOCHILSKY et L GINSKY Effet de synthalin sur la glucose de sang du chien dépancraté C R Soc Biol (Paris) 99 292 (1928)
- — Effet de synthalin sur la glucose de sang du chien normal C R Soc (Paris) 111 284 (1918)
- J MILLOT et R KOCHILSKY Etude des modifications histologiques dues à l'action de la synthaline C R Soc Biol (Paris) 97 523 (1927)
- RAUSCH STROOSMANN J G u J KRACITZ Experimentelle Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Nodan Verh Dtsch Ges inn Med 62 518-520 (1956)
- u H SATEK 17 Hydroxy corticosteroidspiegel im Plasma unter Therapie mit N₁ Sul famyl) N₁ Butylcarbamid Klin Wochr 19:7 650-651
- Steroidhormonuntersuchungen unter Therapie mit Nodan Klin Wochr 33 707 (1956)
- READ W O and J H FODDER Influence of synthalin A on glucose absorption in normal and experimental diabetic animals Metabolism 3 456-461 (1954)
- REICANT L and G L FISCHER Studies on the mechanism of tolbutamide hypoglycemia in animal and human subjects Ann N Y Acad Sci 71 6-70 (1957)
- RECKFAGEL H Diabetes mellitus — BZ 55 — D 860 und Glukagon Medizinische 1956 1633-1639
- REICHARD G A A G JACOB B FRIEDMANN PH R KIMSEL N J HOCHELLA and S WEINSTEIN Effects of insulin and tolbutamide on production and utilization of blood sugar Metabolism 8 496-493 (1959) Ann N Y Acad Sci 111 412-419 (1959)
- REID J Dinitrophenol and diabetes mellitus Brit med J 2 724-727 (1958)
- The main n equivalent of salicylate Brit med J 1 897-900 (1959)
- A J DOUGALL and M H ASPRINS Aspirin and diabetes Brit med J 2 1071-1074 (1957)
- REINWEIN H Über die therapeutische Verwendbarkeit des Galegin bei Diabetikern Munch med Wochr 1927 1794
- REYNOLD A E D B MARTIN B R BOSWELL and G W THORP Studies on the site of action of the arylsulfonylureas in man Ann N Y Acad Sci 71 71-80 (1957)
- A I WYCKRAD E H FROESCH and G W THORP Studies on the action of certain sulfonylurea derivatives Metabolism 5 757-767 (1956)
- G R ZAND B JACKENRAUD and B R BOSWELL Some effects of tolbutamide and chlorpropamide in vitro Ann N Y Acad Sci 74 490-498 (1959)
- RICHTER H Über die Blutzuckersenkung durch N (4 Aminobenzolsulphonyl) N n butyl harnostoff und N-(4 Methylbenzolsulphonyl) N n butylharstoff nach Leberausschaltung Naturwissenschaften 45, 165 (1958)
- RICKEYS H T H L WILDERBERG and H SCHMID Long term studies of the sulfonylureas in totally depancreatized dogs Ann N Y Acad Sci 71 170-176 (1957)
- RIMOLFO A M and W H HUNTLEY Clinical experiences with carbutamide on orally given hypoglycemic agent J Amer med Ass 160 1783 (1956)
- ROBBERS H u F BRECK Die Nodanbehandlung des Diabetes mellitus Dtsch med Wochr 1956 1278
- R CANDELA J L y R R CANDELA Acción de la carbutamida (BZ 55) sobre el efecto in sulfinico del plasma Rev Iber Endocr 4 413-415 (1957)

Ro — — — — —

Ro — — — — —

1930-1931 (1931)
 Root, M. A. Pharmacology of carbutamide (p-aminophenylsulfonylbutylcarbamide) J
 Pharmacol 119 468-478 (1957)

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

— — — — —

- SCHLIACR V u I SCHILLING Zur Therapie tuberkulöser Diabetiker mit blutzuckersenkenden Harnstoffderivaten I II u III Schriftenreihe zur Z. ges. inn. Med. (Leipzig) 11 7—41 (1939)
- SCHMIDT C H H B RUGHES and C C SMITH On the pharmacology of N-parachlorophenyl N-isopropylguanidine (paladrine) J Pharmacol exp Ther 90 233 (1947)
- SCHMIDT R Über glykämische und glykourische Dyskrasien Med. klin. 1924 511—516
- Klinik des ethenischen Überdruckdiabetes Klin. Wschr. 1930 1969—1974
- SCHMIDT R u R BLONZEL Zur Frage der Beeinflussung der A-Zellen der Langerhansschen Inseln durch das Antidiabeticum D 860 Indokrinolog. 74 155—161 (1937)
- SCHNALL, CH and J S WIENER Nephrosis occurring during tolbutamide administration J Amer. med. Ass. 167 214—215 (1938)
- SCHNEEWEISS J W GASSMANN u A BUDITO Klinische Erfahrungen mit dem peroralen Antidiabeticum Invenal. Ärztl. Wschr. 1946 206
- SCHNEIDER J A E D SALGADO D JASGER and CH DELANTY The pharmacology of chlorpropamide Ann. N. Y. Acad. Sci. 73 427—442 (1939)
- SCHOFFLING K Diskussion zu CRETZVELDT W u ST. SCHLAGENWEIT Dtsch. med. Wschr. 1947 1541
- E F PFETTER, H STEIGERWALD I BACHMANN u U BECKER Die Nebenwirkungen der langfristigen D 960-Behandlung Dtsch. med. Wschr. 1947 1537—1539
- G TRESEK H DITSCHUNEIT H STEIGERWALD u M OTTO Erfahrungen bei der ambulanten Einstellung und Dauerbehandlung von 708 Zuckerkranken mit D 860 Dtsch. med. Wschr. 1957 1515—1518
- SCHOLER H F L and J H GARENSTROOM The effect of BZ 55 on the pancreatic islets Acta endocr. (Copenh.) 29 147—159 (1958)
- SCHOLZ J u A BÄNDER Pharmakologie des D 860 Dtsch. med. Wschr. 1948 820—820
- SCHRECK H TH u H IFFEN Photoallergie hervorgerufen durch ein orales Antidiabeticum Dtsch. med. Wschr. 1949 98
- SCHWICKER A T Ergebnisse der peroralen Therapie des Diabetes mellitus Med. klin. 1948 57—59
- SEARLE G L G E MORTIMORE H E BUCKLEY and W A REILLY Plasma glucose turnover in humans as studies with C¹⁴-glucose Influence of insulin and tolbutamide Diabetes 8 167—173 (1959)
- R D PALMER and W A REILLY Influence of insulin and tolbutamide on glucose oxidation in man Metabolism 9 88—90 (1960)
- SECAL H T F FRAWLEY and J FOLEY A comparison of tolbutamide and insulin on infused pentoses A study in man Diabetes 6 422—425 (1957)
- SEIDLER I W ANDRES R SEUT, M FERTHOLLER F MARTINI TH DORFMÜLLER u G STOTTER Erfahrungen mit zweijähriger Behandlung mit Rastinon Dtsch. med. Wschr. 1947 1518—1523
- SELTZER M S and W L SMITH Plasma insulin activity in human diabetes during hypoglycemic response to tolbutamide and indole 3 acetic acid Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 100 171—174 (1959)
- and W L SMITH Plasma insulin activity after glucose Diabetes 8 417—424 (1959)
- SEYDL, G u H SCHÜLLER Zur Behandlung des Diabetes mellitus mit Biguanid Med. klin. 1949 1081
- SHANNON I A u FARRER u L TROAST The measurement of glucose T_m in the normal dog Amer. Physiol. 133 752 (1941)
- SHAPIRO L S Chemical properties of DBI and other hypoglycemic biguanides Symposium on A New Hypoglycemic Agent Phenformin (DBI) Houston (Texas) 1949
- SKENKED JR H G and J H McDONALD Effect of Phenethylbiguanide on serum inorganic phosphate Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 102 390—392 (1959)
- The binding affinity of purified plasma proteins for phenethyl biguanide an oral hypoglycemic compound (In press)
- SHERIF M A F W B RAZZAN and A M HASSABALLAH Comparative study of some imidazole derivatives and dithyrogenated ergot alkaloids on blood sugar and gastric acid ty Arch. int. Pharmacodyn. 110 1—9 (1937)
- SHOENKAR W C R MAHLER and J AYNWORTH The effect of insulin on hepatic glucose metabolism in the unanesthetized dog Metabolism 8 491—511 (1959)
- D F IYON and A B HASTINGS The hepatic glucose response to insulin in the unanesthetized dog J. Biol. Chem. 234 1631—1633 (1959)
- SIGNORELLI V Tolerance for alcohol in patients on chlorpropamide Ann. N. Y. Acad. Sci. 74 900—903 (1959)
- o P POJA La nostra esperienza sull'impiego terapeutico di una nuova sulfandrea N-propil N-(p-chloro-benzensulfonil)urea P 607 per via orale nel diabete mellito Minerva med. (Torino) 49 253—262 (1959)

SILVER, A. A., and H. NAGEL. The effects of chronic administration of tolbutamide (ormase) in

physiol. Chem. 107, 224 (1935-36)

STRÖGER, H. Über Aspirin. Beitrag zur Kenntnis der Salicylwirkung. Pflügers Arch. ges. Physiol. 81, 527-546 (1901)

STRONG, J., and P. N. BARDHAN. Tolbutamide in the treatment of angina pectoris. Lancet 1959II, 1141-1142

SUPERSTERN, M. D. Interrelationships of glucose and lipid metabolism. Amer. J. med. 26, 685-702 (1959)

STERN, M. J. H. The effect of salicylate on the glycolysis and hyperglycemia induced by cortisone in the normal rat. Biochem. J. 52, 649-652 (1952)

- SPÄTH E u S PROKOFF Über das Galegin Ber dt sch chem Gesell 57 474-480 (1924)
- SPINGLER H Über eine Möglichkeit zur colorimetrischen Bestimmung von N-(4-Methylbenzyl-sulfonyl) N Butyl Harnstoff im Serum Klin Wochr 2., 533-535 (1937)
- SPROULL D H The glycogenolytic action of Na salicylate Brit. J Pharmacol. 9 121-124 (1934)
- STAHL J et M DORVIER Activité insulinique et glucagonique d'extraits de pancréas provenant de chiens traités par du BZ 55 Ann Endocr (Paris) 14 258-270 (1957)
- STAHL R u K BARTZ Unsere Erfahrungen mit Synthalin Dtsch med Wochr 1927 1687-1689
- STARKESTEIN E Über die pharmakologische Wirkung kalziumzuführender Säuren und der Magnesiumsalze Naunyn-Schmiedeberg's Arch exp Path Pharmac 77 45-82 (1914)
- STAUB H Experimentelle Untersuchungen über Synthalinwirkung Z klin Med 109 607-618 (1938)
- u A JEZLER Zum Synthalinmechanismus Z klin Med 112 1-18 (1929)
- u O KURZ Zum Synthalin Mechanismus Klin Wochr 1929 1365
- STEELE R Use of C¹⁴ glucose to measure hepatic glucose production following an intravenous glucose load or after injection of insulin Metabolism 8 512-520 (1959)
- Influences of glucose loading and of injected insulin on hepatic glucose output Ann N Y Acad Sci 52 400-430 (1959)
- STROEDERWALD H E BOHLE K SCHOPFLE u E F PFIFFER Das Verhalten des Intermediärstoffwechsels unter Belastungen mit Insulin und D 860 bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern Dtsch med Wochr 1937 1554-1556
- E F PFIFFER K SCHOPFLE u H DITTRICHENBERG Bemerkenswerte klinische Beobachtungen unter D 860 Dtsch med Wochr 1937 1541-1542
- K SCHOPFLE F F PFIFFER u K MEYER Klinische Kontrolluntersuchungen nach Dauerbehandlung mit D 860 Dtsch med Wochr 1937 1525-1526
- STROEDERWALD F Perorale Therapie des Diabetes mellitus Therapiewoche 7 151-154 (1937)
- STRYER D F and R H WILLIAMS Respiratory inhibition and hypoglycemia by biguanides and decamethylenediguanidine Biochim biophys Acta 20 3-5-340 (1958)
- Actions of phenethylbiguanide and related compounds Diabetes 8 154-157 (1953)
- The effect of biguanide compounds upon respiratory enzymes Diabetes (in press)
- STERLING K and F S CHODOS Radiothyroxine turnover studies in myxedema, thyrotoxicosis and hypermetabolism without endocrine disease J clin Invest 30 806 (1956)
- STEINER J Du nouveau dans les antidiabetiques la N N-diméthylaminoguanyl guanidine Maroc m'd 1937 1235 (Décembre)
- L'action hypoglycémisante de la N N diméthylaminoguanyl guanidine Thérapie 1938 13
- Traitement du diabète sucré par la N N D methyl Guanil Guanidine (LA 0023 glucose phage) Thérapie 1938 6-5-630
- et D DRYAL Effets hypoglycémisants de la N N diméthylidguanide In Diabetes mellitus III Kongreß der International Federation Dusseldorf 1939, S 447 Stuttgart Georg Thieme Verlag 1939
- STERNING L Über eine generalisierte epidermolysische Reaktion bei der Behandlung des Diabetes mellitus mit BZ 55 Dtsch med Wochr 1938 100
- STETTER DE WITT Comments on the fate of and responses to insulin in the liver Metabolism 8 559-564 (1959)
- STEWART C A Effets du BZ 55 et du D 860 sur certaines activités des hormones du lobe postérieur de l'hypophyse et de l'hexoestrol Ann Endocr (Paris) 18 196-203 (1957)
- Effets du BZ 55 et du D 860 sur des animaux de laboratoire normaux ou rendus diabétiques par l'administration de alloxane Ann (Paris) Endocr 18 230-245 (1957)
- STEWART R C F U FAYZLA H HYMAN and D HURWITZ Chlorpropamide therapy of diabetes New Engl J Med 261 427-430 (1959)
- STICH W, R MARX u M EHRHART Histologie des Diabetes mellitus und Rastiontherapie Dtsch med Wochr 1937 1533-1537
- STOTTER G Indikationen und Ergebnisse der oralen Diabetesbehandlung III Dtsch med Wochr 1939 1256-1260
- Neue Gesichtspunkte der I. Harnstofftherapie des Diabetes mit Sulfonylharnstoffen Munch med Wochr 1938 1068-1073
- u W CREUTZFELDT Die Harnzuckerausscheidung unter Cortison bzw Prednison und D 860 Dtsch med Wochr 1938 840-841
- G MORNIGKE W CREUTZFELDT R BECK u SCHLAGENWEIT u H ULBRICH Belastungsversuche mit Glukose, Adrenalin und Glukagon bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern unter D 860 Dtsch med Wochr 1938 833-837
- STOWERS J M L W CONSTABLE and R B HEWTER A clinical and pharmacological comparison of chlorpropamide and other sulfonylureas Ann N Y Acad Sci 74 689-699 (1959)
- R F MÄHLER and R B HEWTER Pharmacology and mode of action of the sulphonylureas in man Lancet 1938 1 274-283

STRAUSS R., u. A. PLETSCHE Über Hemmung von Insulinase durch Sulfonylharnstoffe
 Klin Wschr 1957, 719-722

us in usual diabetic
 Y Acad Sci 74

non bei Lactation,

12
 8

Br 1957

of the effect of various insulin on the

- TRINDER P. Rapid determination of sulcylate in biological fluids. *Biochem J* 57 301 (1954)
- TUCHMAN DEPLESSIS H et L. MERTCHER PAROT. Sur l'action tératogène de l'acide phénolobutane (BZ 53) chez la ratte. *C. R. Soc Biol (Paris)* 152 460-463 (1958)
- — Sur l'action tératogène d'un sulfamide hypoglycémiant. *Etude expérimentale chez la ratte*. *J. Physiol (Paris)* 51 63-83 (1959)
- — Influence de divers sulfamides hypoglycémians sur le développement de l'embryon. *Etude expérimentale chez le rat*. *Bull Acad nat Med (Paris)* 143 238-241 (1959)
- TILLOCH J. A. A multiplicity of reactions to tolbutamide (BZ 53) therapy. *Diabetes* 7 318-319 (1958)
- TYBERKHEIM J. and R. H. WILLIAMS. Relationship of glutagon to the mode of action of oral antidiabetic compounds. *Can Res Proc* 4 124 (1956)
- TYBERKHEIM J. M. Y. D. HALSEY and R. H. WILLIAMS. Action of butyl tolylsulfonylurea on liver glycogenolysis. *Proc Soc exp Biol (N. Y.)* 92 322-324 (1956)
- and R. H. WILLIAMS. Metabolic effects of phenethylbiguanide. A new hypoglycemic compound. *Proc Soc exp Biol (N. Y.)* 96 29 (1957)
- UTZELL TH. V. Die orale Behandlung des Diabetes mellitus mit Sulfonharnstoffderivaten. *Ther d Gegenw* 97 300-309 (1958)
- URY P. G. MARCEL M. DUCEND R. VARIET V. COHEN et TEXIER. Résultats statistiques sur le traitement du diabète sucré par les hypoglycémians de synthèse. *Bull Soc med Hôp Paris* 78 630-638 (1957)
- UMER F. Zur Synthesbehandlung der Zuckerkranken. *Dtsch med Wochr* 1957 1121
- URDASILL F. D. and D. R. BLATNERWICK. Studies in carbohydrate metabolism. VI. The influence of thyroparathyroidectomy upon the sugar content of the blood and the glycogen content of the liver. *J Biol Chem* 18 87 (1914)
- — Studies in carbohydrate metabolism. VII. The influence of subcutaneous injections of dextrose and of calciumlactate upon the blood sugar content and upon tetany after thyroparathyroidectomy. *J Biol Chem* 11 119 (1914)
- UNDER G. Pharmacology and toxicology of phenethylbiguanide (DBI). Symposium on A New Hypoglycemic Agent Phenformin (DBI). Houston (Texas) 1959
- Diskussionsbemerkung. *Diabetes* 9 179 (1960)
- L. FREEDMAN and S. L. SHAPIRO. Pharmacological studies of a new hypoglycemic drug. *Proc Soc exp Biol (N. Y.)* 90 190 (1957)
- S. PERCHOVOS and H. A. HALL. Action of phenethylbiguanide, a hypoglycemic agent on tricarboxylic acid cycle. *Metabolism* 9 36 (1960)
- UNDER H. Zur Frage der Wirksamkeit der Nikotinsäure auf den Kohlenhydratstoffwechsel. *Z ges inn Med* 14 924-926 (1959)
- UNDER R. H. and L. L. MADRICH. Comparison of response to intravenously administered sodium tolbutamide in mild diabetic and non diabetic subjects. *J Clin Invest* 37 627-630 (1959)
- — A new diagnostic procedure for mild diabetes mellitus. Evaluation of an intravenous tolbutamide response test. *Diabetes* 7 455-461 (1958)
- and D. W. CARTER. Relative effectiveness of newer oral agents in the regulation of diabetic patients imperfectly controlled by tolbutamide studied with the frame work of a tentative subclassification of the disease. *Ann N. Y. Acad Sci* 82 570-584 (1959)
- VALLANCE OWEN J. G. F. JOPLIN and R. FRAYER. Tolbutamide control of diabetes mellitus, clinical responsiveness and insulin reserve. *Lancet* 1959 I 541-546
- VARELA B. J. A. COLLAZO et I. REBINO. Toxicité expérimentale d'un dérivé polyméthyle de la guanidine. *C. R. Soc Biol (Paris)* 99 1444 (1953)
- VARELA FLEITAS E. R. CAVALI et J. MUSTRY. Agranulocytose aiguë avec insuffisance rénale aiguë bilatérale pendant une dermatose provoquée par un dérivé antidiabétique le BZ 53. *Arch Mal Appor dig* 46 305 (1957)
- VACCHAN M. In vitro studies on the action of sulfonamide hypoglycemic agents. *Science* 123 885 (1956)
- Studies on the mechanism of action of orinase (tolbutamide). *Diabetes* 6 16-18 (1957)
- VOELKEL A. Erste Erfahrungen mit einer Insulin-Nadrin-Kombination zur Hypoglykämiebehandlung der Psychose. *Klin Wochr* 1956 210-211
- J. CH. DRESLER u. CH. MOTRES. Die kombinierte Hypoglykämie-Behandlung der Psychose mit Insulin und blutuckerenkenden Substanzen. *Nervenarzt* 28 220-221 (1957)
- VOELK B. W. M. G. GLOMER and S. S. LAZARUS. Functional and histological studies concerning the action of sulfonylureas. *Ann N. Y. Acad Sci* 71 141-151 (1957)
- and S. S. LAZARUS. Pathogenesis of uric acid induced by tolbutamide. *Diabetes* 7 125 129 (1958)
- Significance of effectiveness of combined insulin-orinase treatment in maturity onset diabetes. *Amer J med Sci* 237 1 7 (1959)

TRINDER P Rapid determination of subrylate in biological fluids *Biochem J* 57 301 (1944)

316-319 (1948)

Hop Paris 78 630-638 (1957)

UWEN F Zur Synthalinbehandlung der Zuckerkranken *Dtsch med Wochr* 1927 1121

UNDERHILL F D and N R BLATNERWICK Studies in carbohydrate metabolism. VI The influence of thyroparathyroidectomy upon the sugar content of the blood and the glycogen content of the liver *J biol Chem* 18 67 (1914)

— Studies in carbohydrate metabolism VII The influence of subcutaneous injections of

Proc Soc exp Biol 15 199 (1941)

— S Psychozois and R A Hall Action of phenethylguanide a hypoglycemic agent on

(1934)

A new diagnostic procedure for mild diabetes mellitus Evaluation of an intravenous tolbutamide response test *Diabetes* 7 455-461 (1958)

845 (1946)

125-128 (1944)

— Significance of effectiveness of combined insulin orinase treatment in maturity-onset diabetes *Amer J med Sci* 217 1-7 (1953)

WICK, A N., E R. LARSON and G S. SERIF: A site of action of phenethylguanidine

9 183—186 (1960)

1948 195—201

WILKINSON S: Structure of hypoglycin A Chem and Ind 1958, 17—18

WILLIAMS, R H: Diskussionsbemerkung Symposium on the hypoglycemic agents. Metabolism 8 557 (1959)

D C TAYLOR and W D ODELL: Hypoglycemic action of phenethyl, Amyl and methyl diguanide Diabetes 7 87 (1959)

— and B W TUCKER: Hypoglycemic actions of tolbutamide and carbutamide. Metabolism 9 801—806 (1960)

1ed Proc 11, 433—434 (1952)

— u W LANGENBECK: Beiträge zu Abbau und Ausscheidung von N-(4-Methyl-2-pyridyl)-N-butylharnstoff (D 800) Hoppe-Seyler's Z physiol Chem 316, 15—16 (1958)

WOLFF F W, O A STEWART and M P CROWLEY: Trial of an oral hypoglycemic agent in diabetes Brit med J 1961, 440—445

- ZAWACKI F u F JAND Über neue blutzuckerwirksame Verbindungen Klin Wochr 13: 363-364
- ZEFFREN L an I S SHERMAN Effects of prolonged tolbutamide therapy on hepatic function and serum cholesterol of adult diabetic patients Metabolism 6: 504-508 (1957)
- ZILN E et J LA BARRE Action de la d c am thyl ne diguanidine sur la sécrétion interne du pancréas Arch int Pharmacodyn III 442-463 (1958)
- ZILN H Die F rwirkung von Phenylbutazon (Butalidon Butazol din) auf den kohlenhydratstoffwechsel bei Diabetikern Z ges inn Med 14 897-901 (1959)
- ZWANO H u M JACOBERT über 16 Beeinflussung des Blutzuckerspiegels durch Pyridentamin (Benzyl pyridyl dimethyl  thylene diamine) Biochem Z 141 355-363 (1957)

Einleitung

Mit der Entdeckung des Insulins und der Herstellung hochgereinigter und kristalliner Insulinprparate deren Wirkungsdauer durch die verschiedenen Zusatze nahezu beliebig zu variieren ist schon das Problem der Behandlung des menschlichen Diabetes mellitus zunachst gelöst. Dennoch ist auch seitdem nach oral applizierbaren blutzucker senkenden Substanzen gesucht worden um den Diabetiker von der Belastung durch die tägliche Insulininjektion zu befreien.

Neben diesem äußerlichen Grund gibt es aber auch noch tiefere Gründe für eine Suche nach blutzucker senkenden Substanzen die sich als Antidiabetica verwenden lassen. Einmal ergab die Erforschung der Pathophysiologie des Diabetes mellitus Hinweise darauf daß diese Stoffwechselstörung keineswegs immer auf einem einfachen Insulinmangel beruht sondern in vielen Fällen andere dem Insulineffekt entgegengesetzte Faktoren eine Rolle zu spielen scheinen. So wurde seit langem empirisch dem Begriff des Insulinmangeldiabetes der vorwiegend beim Jugendlichen und  sthenisi r angetroffen wird der Begriff des  sthenischen  berdruckdiabetes (R SCHNIDT 1924 1930) bzw des Gegenregulations diabetes (BESTRAAT) bzw des  berfunktionsdiabetes (BARTELSMEIER 1940) bzw des lipoplethorischen diabetes (LAWRENCE) gegenübergestellt bei dem eine positive Korrelation zum pyknisch hyperplastischen Körperbau mit Fettsucht und Hochdruckneigung besteht (BARTELSMEIER 1940 ARTEL 1951). Bei diesem Diabetestyp findet sich keine Neigung zur Ketonose und ein niedriges Insulin Glucose  quivalent also eine relative Insulinresistenz (FALTA) deren Ursache hormonaler Natur (ein Übermaß an blutzuckersteigernden Hormonen aus Hypophysenhinterlappen und Nebennieren und möglicherweise an Glucagon) sein oder mit einem abnorm gesteigerten Insulinabbau im Organismus insbesondere in der Leber (Insulinase System MINSKY 1949 1956) zusammenhangen kann. Auch Störungen der Leberfunktion (Leberdiabetes NAUYY) bzw ihrer Enzyme sowie Insulininhibitoren im Serum (BORNSTERN und PARK BORNSTERN 1953 BAIRD und BORNSTERN) kommen pathogenetisch für die Entstehung einiger Diabetesformen in Frage.

Diese im einzelnen noch hypothetischen Vorstellungen erhielten eine grundsatzliche Stütze durch Untersuchungen über den Insulingehalt im Blutplasma und im Pankreas menschlicher Diabetiker. BORNSTERN und LAWRENCE fanden im Plasma und WRENSHALL BOGGER und RITCHIE sowie WRENSHALL und HAMILTON im Pankreas von jugendlichen Diabetikern (growth onset type Insulinmangel diabetes) nur geringe Insulinmengen.  ltere Diabetiker (maturity onset type  berfunktionsdiabetes) hatten jedoch unabhängig von der Dauer ihrer Erkrankung noch reichlich (durchschnittlich 50% des Normalwertes) Insulin im Plasma und im Pankreas. Es ergibt sich aus diesem Tatbestand rein theoretisch die Berechtigung nach Mitteln zu suchen die die kontra insulinaren Faktoren im Sinne einer Dämpfung beeinflussen. Damit wurde man bei Diabetikern die nicht

an einem absoluten Insulinmangel

pathophysiologic

Insulinverabreichung

Zum anderen Ende der Skala nach einer 35jährigen Erfahrung in der Insulinbehandlung des Diabetes mellitus emgestanden werden daß das Insulin nicht oder ungenugend im Stande ist die

{Retinopathie Nephropathie Arteriosklerose

durch die entscheidende Lebensverlängerung mit der Insulinanwendung verdankt sind wir mit diesen Sekundärerkrankungen

norden Die Suche nach

deres Anliegen

nicht nur die

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

der

Blutzuckersenkende Sulfonamidderivate

A. Thiodiazol-Derivate

Die erste — freilich nicht weiter beachtete — Mitteilung über eine blutzuckersenkende Eigenschaft verschiedener Sulfonamide beim Menschen

SAYAGNOVE (1941) Über

Thiodiazol

Die Beobachtung daß 5-Aminobenzolsulfonamide) 5-propylthiodiazol (VK 57 2234 RP IPTD)

ein von VONKENYEL und LAMMO synthetisiertes Sulfonamid bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand schwere hypoglykämische Zustände auslösen kann. Zwei Patienten starben sogar im Schock. Weitere Untersuchungen an gesunden Personen ergaben, daß die blutzucker senkende Wirkung der Substanz dem Sulfonamidblutspiegel parallel geht (JAYBOY LAZERDORF und METROPOLITANSKY). LOUBATIÈRES gebührt das Verdienst, die Bedeutung dieser Entdeckung sofort erkannt zu haben. Er widmete dem Mechanismus der Blutzuckersenkung durch IPTD ausgedehnte experimentelle Untersuchungen an Hunden und Kaninchen und diskutierte bereits 1946 die therapeutischen Möglichkeiten, die sich für die Diabetes therapie aus dieser Entdeckung ergeben konnten. Die Befunde von LOUBATIÈRES verdienen eine gesonderte und ausführliche Besprechung, weil dieser Autor am IPTD bereits die wesentlichen experimentellen Daten erarbeitet hat, die bis heute für die ganze Gruppe der blutzuckersenkenden Sulfonamidderivate Gültigkeit haben, was besonders im deutschen Schrifttum häufig übersehen wird.

I. Experimentelles

LOUBATIÈRES (a-e) fand, daß IPTD bei Hunden und Kaninchen zu regelmäßigen reversiblen Blutzuckersenkungen führte, die der Höhe des Sulfonamidspiegels im Blut parallel gingen. Wiederholte große Gaben verursachten bei Hunden einen schweren glykopenischen Zustand. Mehrtagige IPTD Zufuhr erhöhte den Leberglykogenbestand um ein Vielfaches. Beim pankreaslosen Hund und idiohypophysären Diabetes des Hundes war IPTD unwirksam. Beim 5/8 bis 9/10 teil pankreatektomierten Tier war eine eindeutige Wirkung auf den Blutzucker jedoch nachzuweisen. Beim mittelschweren Alloxandibabetes des Kaninchens ließ sich durch IPTD für die Dauer der Medikation die Glykosurie unterdrücken; nach Absetzen des Mittels kehrte sie jedoch in gleicher Stärke wieder. In Anastomoseversuchen (Verbindung der Vena pancreatica eines Spenderhundes mit der Vena jugularis eines Empfängerhundes) ergab sich nach IPTD ein deutlicher Blutzuckereffekt beim Empfängerhund. LOUBATIÈRES schloß aus seinen Versuchen, daß IPTD die Insulinsekretion der B-Zellen stimuliert.

In die gleiche Richtung wie die Beobachtung von LA BARRE und REUSE, daß IPTD (a-v) beim leichten Alloxan Diabetes des Hundes den Blutzucker senkt, beim schweren Alloxan Diabetes aber unwirksam ist, Untersuchungen über Beziehungen zwischen chemischer Struktur und blutzuckersenkender Wirkung ergaben, daß die paraständige Aminogruppe am Benzolkern für den Blutzuckereffekt unentbehrlich ist, während die aliphatische Seitenkette am Thiodiazol in gewissem Umfang ohne Verlust der blutzuckersenkenden Wirkung variiert werden konnte (LOUBATIÈRES 1944b; BOVER und DUBOIS). Diese älteren Ergebnisse müssen nach neueren Untersuchungen (RUSCHOW u. Mitarb. 1953a und b) insofern revidiert werden, als offensichtlich bei der Thiodiazolreihe genauso wie bei den Sulfonylharnstoff- und dem Sulfanylyl-Rest keine prinzipielle Bedeutung für das Zustandekommen einer Blutzuckersenkung zukommt.

Nachdem es dann mehrere Jahre um das IPTD still gewesen war, setzte 1954 und 1955 eine neue Diskussion über den Wirkungsmechanismus dieser Substanzen ein. Als v. HOLT u. Mitarb. eine A-Zellschädigung und einen totalen A-Zelluntergang nach IPTD bei Kaninchen und Ratten beschrieben (v. HOLT, KROGER und HÜHNIG 1954, 1955a und b; v. HOLT und FERNER). Die Autoren erklärten die blutzuckersenkende Wirkung des Sulfonamids bei normalen Tieren mit einer kompensierten Insulinwirkung nach Ausfall der A-Zellen. Bei alloxandibetischen Tieren wurde das Bild der sogenannten Entinselung beschrieben und die fehlende diabetische Hyperglykämie auf den Ausfall der Glucagonproduktion

uckersenkung war nicht nachzuweisen. GERTS CHRISTOPHE und BELLENS (1956a) fanden nach IPTD bei Ratten lediglich Degranulationen der A Zellen, jedoch keine degenerativen Veränderungen und keine Reduktion ihrer Zahl. Eine Entinselung war niemals zu beobachten. Bei vollalloxandiabetischen Ratten erhielt ein sicherer blutzuckersenkender Effekt (CHRISTOPHE BELLENS und GERTS 1956a). Demnach läßt sich die beim normalen Tier regelmäßig nachzuweisende

harnstoffe hat. Diese Untersuchungen bestätigten im wesentlichen die alten Ergebnisse LOUBATIÈRES. Brachte weiteres Material für seine These eines pankreatischen Angriffspunktes des IPTD im Sinne einer Insulinsekretionsstimulierung (LOUBATIÈRES 1950a, LOUBATIÈRES BOUYARD FRUTEAU DE LACLOS 1955, LOUBATIÈRES BOUYARD FRUTEAU DE LACLOS und SASSINE 1956). Gleichzeitige Gaben von Hypophysenvorderlappenextrakt verminderten die IPTD Wirkung beim Hund. Die successive Entfernung von Nebenniere, Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Gonaden und Hypophyse schwachte die Blutzuckersenkung nicht ab, während die Pankreatektomie sofort den blutzuckersenkenden Effekt aufhob (LOUBATIÈRES BOUYARD FRUTEAU DE LACLOS SASSINE 1956). Das von LOUBATIÈRES beschriebene Phänomen der Heilung des Alloxandiabetes fand eine

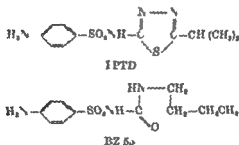
BORG 1955a) HOUSSAY und PENNOS beobachteten nach IPTD bei adrenalecto-

verlangert die Insulinwirkung beim pankreaslosen bzw. eviscerierten Hund, da es bedarf zur Wirkung des IPTD beim Hund lediglich einer gewissen Menge an zirkulierendem Insulin, nicht jedoch der Anwesenheit von intakten B Zellen (LOUBATIÈRES BOUYARD FRUTEAU DE LACLOS SASSINE und ALRIC 1956, HOUSSAY PENNOS URGOTTI TEODOSIO APPELBAUM und BOWKETT 1957).

Alle diese Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit den später zu besprechenden Befunden nach Sulfonilharnstoffgaben, so daß im allgemeinen an

einem gleichartigen Wirkungsmechanismus nicht gezweifelt wird. Anlaß zu divergierenden Ansichten in diesem Punkte gaben jedoch die oben erwähnten erstmalig von V. HOLT beschriebenen A-Zellveränderungen nach IPTD, die erst jüngst wieder von KRACHT (1959) für die Ratte bestätigt wurden. Diese Frage muß also noch offen gelassen werden, obwohl auch in mehreren histologischen Untersuchungen wiederum keine A-Zellschäden nach IPTD gefunden wurden (BENCOSME, MARIZ und FREI DE BASTIANI und GRAYATA MIYAKE sowie LUNDRAPK und NIELSEN). Entsprechend vermißten VULSTEKE und DE DUVE nach IPTD die von V. HOLT KROVER und KUNNAD (1956a) beschriebene Glucagonabnahme im Pankreas. Man wird also zumindest sehr zurückhaltend sein müssen bei einem Versuch, das IPTD von den Sulfonylharnstoffen als alphyetotoxische Substanz abzutrennen, zumal die übrigen experimentellen Daten sich vollkommen mit denen der Sulfonylharnstoffe decken. Die inkonstanten A-Zellveränderungen sind unseres Erachtens nur ein Nebeneffekt des IPTD und weder geeignet, den Wirkungsmechanismus der Blutzuckersenkung, noch die Rolle der A-Zellen bei der Blutzuckerhomöostase und der Entstehung der diabetischen Hyperglykämie zu erklären. Das ergibt sich vor allem aus der Wirkungslosigkeit des IPTD und anderer Thiodiazolderivate beim schweren Alloxandibabetes (CHEN, ANDERSON und MAZE 1946, LA BARRÉ und REUSE 1947, CHRISTOPHE, BELLENS und GERTS 1958, LOUBATIÈRES, BOUYARD, FRUTEAU DE LACLOS und SASSINE 1957), wobei ja lediglich die B-Zellen, jedoch nicht die A-Zellen fehlen bzw. stark reduziert sind. Was sehr sich übrigens IPTD und die Sulfonylharnstoffe strukturell ähneln, kommt zum Ausdruck, wenn man BZ 55 in der von MOLAMORE u. Mitarb. (1959) benutzten Form schreibt (vgl. Tab. I).

Tab. I



II Klinische Erfahrungen mit Thiodiazolderivaten

Erst kurz nach den ersten Berichten über eine erfolgreiche Behandlung des menschlichen Diabetes mit Sulfonylharnstoffen erschienen nun auch Mitteilungen über erfolgreich mit IPTD behandelte Diabetiker (LOUBATIÈRES 1955a und b, LOUBATIÈRES, BOUYARD und FRUTEAU DE LACLOS 1956, LOUBATIÈRES 1957, AZERAD 1956, URY u. Mitarb. 1957). Therapeutische Erfolge wurden bei der gleichen Patientengruppe (sthenische Patienten, deren Diabetes erst nach dem 45. Lebensjahre aufgetreten war und deren Insulinbedarf nicht wesentlich über 20–30 E/Tag lag) erzielt, die auch auf die Sulfonylharnstofftherapie anspricht (s. unten). Die Dosis beim Menschen betrug nur $\frac{1}{10}$ bis $\frac{1}{20}$ der üblicherweise im Tierversuch gegebenen IPTD-Mengen. Mit diesen Erfolgen rückte das IPTD auch klinisch in unmittelbare Nähe der blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffe, und die mit IPTD ausgeführten experimentellen Untersuchungen konnten mit Recht als Modell für die Erforschung des Wirkungsmechanismus auch dieser Stoffe angesehen werden.

Nach einer 3-tägigen Vorbehandlung mit IPTD

genügender Effekt trat mit IPTD 3mal mit D 860 einmal auf. Eine gute Wirkung

behandelten Patienten während der kurzen Beobachtungszeit keinerlei Neben

Die gleiche Wirksamkeit wie D 860 und BZ 50 soll das p-Aminobenzolsulfamido-tertobutyl-Thiodiazol (2209 RP) haben (LOUBATIÈRES 1957). Dieses Präparat ist in Frankreich als Glipasol im Handel. Die Indikationen sind die gleichen wie für die Sulfonylharnstoffe. UNRY u. Mitarb. behandelten 35 Diabetiker mit 2250 RP

DAVIS, KERR und DOUGLASS (1959) von Interesse, die bei 31 Patienten nach 11 bis 50-tägiger Behandlung mit 2550 RP in 17 Fällen eindeutige Zeichen einer Leberschädigung beobachteten. 5 ikterische Patienten wurden leberpunktiert, wobei sich fokale Nekrosen und periportale Infiltrationen zeigten. Die Autoren warnen daher vor dem Gebrauch dieser Substanz.

II Sulfonylharnstoffe

Loranol und dem sehr ähnlichen N₁-Sulfamyl-N₂-butylcarbamid 1951–1952 experimentelle und klinische Untersuchungen über die bakterienstatischen und

festgestellt (KLEINSORGE 1956a, BARTH und KLEINSORGE). Der Versuch einer systematischen Diabetesbehandlung wurde jedoch wegen möglicher toxischer Schäden nicht unternommen und von einer Verwendung der Substanzen zur bakterienstatischen Therapie wegen der beobachteten gefährlichen Hypoglykämien abgeraten. Von diesen frühen Untersuchungen erfuhr die Öffentlichkeit freilich erst nach der Publikation von FRAYKE und FUCHS im Jahre 1955, die über die

erste erfolgreiche systematische Behandlung des Diabetes mellitus mit BZ 55

Effekt nicht an die Sulfonylgruppierung gebunden ist, sondern auch dem

Im folgenden wird zunächst nur über BZ 55 und D 860 berichtet. Die Besonderheiten von Chlorpropamid und Metahexamid sollen anschließend gesondert auf den Handel ist und wieder aus der gesamte Stoff

gibt das folgende

I. Kc

10 a

11

Es darf
geben uler
gen zwischen
den Mittel
McLamorf
untersucht
I
Iano der bl
makologische
gen konnten

W

logisch

vorliegen

zu
als 850

zen
die

80

1. aus Kohlenwasserstoffen

2. aus Kohlenwasserstoffen

3. aus Kohlenwasserstoffen

4. aus Kohlenwasserstoffen

5. aus Kohlenwasserstoffen

2. 1. 10

1

6. aus Kohlenwasserstoffen

Die Verbindungen an
allgemeinen Formeln



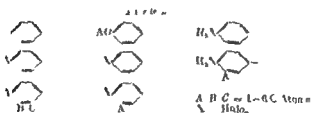
7. aus Kohlenwasserstoffen

Dabei muß
1 Atom

1. aus Kohlenwasserstoffen
n Butylrest war 11 im folgenden nicht her

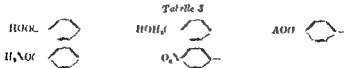
2. aus Kohlenwasserstoffen
aus

3.
4.
5.



1. 11 markieren mit humpen ein mit H
1. 11 markieren
Wird 11
(a auch 1)

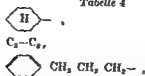
11 Gruppen



1. auch
Um
stern 2

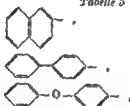
wirksam wenn der Alkylanteil 2–4 C Atome enthält Phenylalkylather sind weniger wirksam und Phenylmethan Sulfonylharnstoffe sind wirkungslos (s Tab 4)

Tabelle 4



3 Sulfonylharnstoffe mit verschiedenen cyclischen Systemen als R_1 sind wirksam so u a Naphtalin Tetralin Diphenyl und Diphenylather Sulfonylharnstoffe nicht aber Anthrachinon Sulfonylharnstoffe und mit diesen verwandte Verbindungen (s Tab 5)

Tabelle 5



4 Keine feste Regel konnte bisher für die Verwendung verschiedener Heterocyclen als R_1 aufgestellt werden Während z B Benzthiazol Sulfonylharnstoff oder Thiophen Sulfonylharnstoff blutzuckersenkend wirken sind andere, z B 4 Phenyl Thiazol Sulfonylharnstoff unwirksam

R_2

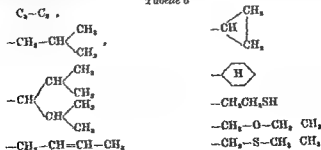
Bei der Besprechung der R_2 Komponente wird für R_1 im allgemeinen ein p Tolyrest eingesetzt



1 Die beste Wirksamkeit haben p Toly Sulfonylharnstoffe mit aliphatischen und cycloaliphatischen Resten von drei bis sechs C Atomen als R_2 , die Wirkung beginnt mit 2 läßt bei mehr als 7 nach und hört bei 12 C Atomen wieder auf Dabei können die Reste verschieden verzweigt sein und es können einzelne Doppel

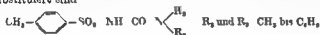
athern Dagegen macht die Einführung einer Hydroxy Gruppe eines basischen Restes oder einer Estergruppe in R_2 die Sulfonylharnstoffe wirkungslos (s Tab 6)

Tabelle 6



2 Die Verwendung von *aromatischen* oder *heterocyclischen* Verbindungen als R_2 führt häufig zu wirksamen aber auch zu starker toxischen Substanzen. Die u. a. als Vertreter substituierter Benzole untersuchten Phenyl, p-Tolyl, p-Methoxyphenyl, p-Dimethylanilin, Sulfonylharnstoffe waren weniger wirksam und schlechter verträglich als die im vorhergehenden Abschnitt besprochenen Verbindungen. Bessere Wirksamkeit und bessere Verträglichkeit fanden sich bei der Einführung von Arylalkyl-Resten im Gegensatz zu Aryloxyalkyl-Resten als R_2 .

■ Als besondere Form der p-Tolyl-Sulfonylharnstoffe sollen schließlich noch Verbindungen aufgeführt werden, die am N doppelt mit kurzen aliphatischen Resten substituiert sind:



b) N-Sulfonyl-N-acylharnstoffe

Sie können als besondere Untergruppe der Sulfonylharnstoffe mit der allgemeinen Formel



aufgefaßt werden. Der Einfluß der Reste R_1 und R_2 auf die Blutzuckerwirkung der Substanzen verhält sich dementsprechend ähnlich wie bei den Sulfonylharnstoffen. Die Struktur von R_2 übt besonders starken Einfluß aus.

c) Sulfonylurethane

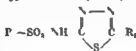
Der Harnstoff kann durch andere Derivate der Carbaminsäure und Thio-carbaminsäure ersetzt werden. So wurden bestimmte Sulfonylurethane mit der allgemeinen Formel



als blutzuckersenkend gefunden. R_1 und R_2 hatten auch hier einen sehr ähnlichen Einfluß auf die Wirkung wie bei den Sulfonylharnstoffen.

d) 2-Sulfonamido-1,3,4-thiadiazole

Der Carbaminsäurerumpf kann auch in cyclischen Verbindungen eingebaut sein. Als typischer Vertreter dieser Klasse ist das seit 1942 bekannte 2-(p-Aminobenzolsulfonamido)-5-isopropylthiadiazol (IPTD) zu nennen (vgl. S. 43 ff.).



Für die Substitution von R_1 und R_2 gelten etwa dieselben Regeln wie sie bei den Sulfonylharnstoffen besprochen wurden.

e) Sulfonylthioharnstoffe

Die Sulfonylthioharnstoffe ($R_1 - \text{SO}_2 - \text{NH} - \text{CS} - \text{NH} - \text{R}_2$) sind nach R. SCHÖN u. Mitarb. unwirksam, nach McLAMORE u. Mitarb. sowie ZAWACKI und JUNG

Tabelle 7

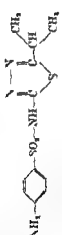
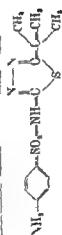
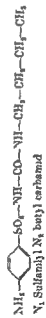
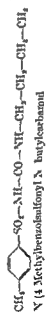
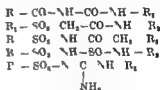
Abkürzung	Formel und chemische Bezeichnung	Trivialname	Warenzeichen
IPTD, 2274 RP	 <p>2 (p-Aminobenzolsulfamido) 5 isopropyl thiodiazol</p>		
2259 RP	 <p>2 (p-Aminobenzolsulfamido) 5 tertio-butyl thiodiazol</p>	Glybu thiazol	Glypsool (Rhône Poulenc, Paris)
Hz 55	 <p>N₁ Sulfamyl 1 N₄ butyl carbamid</p>	Carbut amid	Nadison (C. I. Boehringer u. Söhne, Mannheim) Invenol (Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt/M. Höchst) Orand (VEB Chem. Fabrik v. Heyden, Raddeburg/ Dresden) Alentim (Orion, Finnland) Glucideral (Les Laboratoires Serrurier, Frankreich) Inibuton (Vitrum, Norwegen) Talanton (N. V. Organon, Oss/Holland)
D 860 U 2043	 <p>N (4-Methylbenzolsulfonyl) N-butylcarbamid</p>	Tolbut amid	Rasturon (Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt/M. Höchst) Artosun (C. I. Boehringer u. Söhne, Mannheim) Orabet (VEB Chem. Fabrik v. Heyden, Raddeburg/ Dresden) Orinase (The Upjohn Comp., Kalamazoo, Mich./USA) Dolypol (UCC, Frankreich) Irecedal (Lundbeck u. Co., Kopenhagen/Dänemark)

Tabelle 7 (Fortsetzung)

Abkürzung	Formel und chemische Beschreibung	Trithiazin	Warenzeichen
K 395 D 90	$\text{CH}_3 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2 - \text{NH} - \text{CO} - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3$ <p>1-Cylohexyl 3-p-Tolylsulfonyl Carbamid bzw. N-(4-Methylbenzolsulfonyl)-N-cyclohexyl carbamid</p>		Diabioral (Carlo Erba Italien)
P 607 D 810	$\text{Cl} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2 - \text{NH} - \text{CO} - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3$ <p>N-Propyl 3-p-Chlorbenzolsulfonyl carbamid bzw. N-(p-Chlorbenzolsulfonyl)-N-propyl carbamid</p>	Chlorpropamid	Diabence (Chaz Pfizer = Co Brooklyn N.Y./USA)
WP 40 D 301	$\text{CH}_3 - \text{C}_6\text{H}_3(\text{NH}_2) - \text{SO}_2 - \text{NH} - \text{CO} - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3$ <p>N-(3-amino-4-Methylbenzolsulfonyl)-N-cyclohexyl carbamid</p>	Metahexamid	

f) Unwirksame Sulfonylharnstoffe und Derivate

Weitere den Sulfonylharnstoffen verwandte oder doch ähnliche Verbindungsklassen waren in Blutzuckerversuchen unwirksam. Insbesondere führte jede weitere Änderung im Kern der Verbindung zur Unwirksamkeit. Die im folgenden aufgeführten Verbindungen waren alle unwirksam.



II Tierexperimentelle Untersuchungen mit BZ 55 und D 860

a) Pharmakologie und Toxikologie

1 Bestimmungsmethoden in Blut und Urin

BZ 55 läßt sich im Serum und Urin mit der Methode von BRATTOV und MARSHALL (1939) oder durch Modifikationen dieser Methode (HAFES LFR 1956 Moes 1957) nachweisen. Da es als echtes Sulfonamid nach Diazotierung die typischen Farbreaktionen nach Zugabe eines Kupplungsreagens zeigt. Für D 860 sind diese Voraussetzungen nicht erfüllt. Es wurden daher neue Methoden ausgearbeitet (SPINGLER 1957 FORST MILLER KRAKE und STRUCK 1957). Die Forst-Miller-Methode ergibt unsere Werte (BAIRD und DUNCAN 1957) während die Spinglersche Methode (Veranlung des D 860 durch Amylacetat in Butylamin Reaktion mit Dinitrofluorbenzol

photometrische Bestimmung des gelben Dimitranilinderivates) sowohl im Serum wie im Urin nach zahlreichen Autoren und eigenen Erfahrungen zuverlässig arbeitet

2 Resorption aus dem Darmtrakt

Die Frage der Resorbierbarkeit ist von großer praktischer Bedeutung, da es sich ja um oral zu verabreichende Medikamente handelt. BZ 55 und D 860 sind relativ leicht resorbierbar. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Untersuchungen dargestellt.

dieser Faktor keine Rolle, da sie ebenso wie der Mensch über ausreichendes Darmalkali verfügen (SCHOLZ und BANDER, M. A. Root 1957a). Die Resorption aus dem Darmkanal ist bei Hunden und bei ausreichender Alkalizufuhr bei Ratten und Kaninchen vollständig, wie Untersuchungen mit S^{35} markiertem D 860

enterohepatischen Kreislauf durch (BANDER und SCHOLZ, PELLEGRINI 1956, QUATTRIN, JACOPO und BRANCACCIO, SÜDHOF u. Mitarb. 1958).

3 Verteilung im Organismus, Gewebs- und Eiweißbindung

An oviscektierten und nephrektomierten Kaninchen stellten WICK, BRITTON und GRABOWSKI (1956) fest, daß D 860 sich lediglich im Extracellularraum verteilt. Dem entspricht die Beobachtung von BANDER und SCHOLZ (1956), daß

Leberzelle einzudringen vermag. S^{35} markiertes BZ 55 wurde von GUGLIELMI und ZUCCONI außer im Urin in bemerkenswert hoher Konzentration in der Leber von Kaninchen gefunden (3 und 6 Std. nach einmaliger Injektion 10fach höhere Konzentration als in anderen Organen und im Blut). Überhaupt hat BZ 55 nach den ausführlichen Untersuchungen von QUATTRIN, JACOPO und BRANCACCIO (1957) bei Kaninchen und Meerschweinchen einen etwas größeren Verteilungs-

gebunden (WITTEVHAGEN, MOHNKE und LANGFVBECK). Über die Festigkeit dieser Bindung ist nichts bekannt. Sie kann beim D 860 wegen seiner kurzen Halbwertszeit jedoch nicht bedeutend sein.

4 Abbau und Ausscheidung

Für BZ 55 ergab sich bei Kaninchen in einem begrenzten Bereich eine positive Dosiswirkungsbeziehung (50—250 mg/kg i.v.) während höhere Dosen zu Blutzuckersteigerungen führten und kleinere Dosen unwirksam waren (ACHELIS und HARDEBECK MOHNIKE und HAGEMANN M A Root). Auch bei Ratten fand Root (1957) bei Dosen von 50—150 mg/kg oral eine Zunahme der blutzucker senkenden Wirkung 1000 mg/kg waren wesentlich weniger wirksam. Die Abnahme

Nebenw

Hund s

der Blu

Ausche

kurzere Blutzuckersenkungen

Für das D 860 besteht eine gute Dosiswirkungsbeziehung ebenfalls nur in bestimmten Dosisbereichen die größenordnungsmaßig bei verschiedenen Species

tropfinfusion (HASSELBLATT und BLUDAU) bei der Ratte zwischen 100 und 250 mg/kg D 860 c

zwischen 250 mg

massen an der Zi

Bei Überschreitung der jeweiligen Dosen trat eine Abnahme der blutzucker senkenden Wirkung auf die im toxischen Bereich wie beim BZ 55 zu Blutzucker steigerung führte. Die Länge der Blutzuckerwirkung hängt wiederum von der Eliminationsgeschwindigkeit ab die beim Hund wesentlich verzögert ist weil der Abbaumechanismus bei dieser Species ein anderer ist (s S 55). Die Plasma halbwertszeit für D 860 beträgt bei Kaninchen etwa 5 Std. bei Hunden 24 Std.

6 Bakteriostatische Eigenschaften

MOHNIKE LEWIS) Besonders hervorgehoben wird die Wirksamkeit gegenüber Ruhr, Enteritis und Colibakterien (ORTELL und MOHNIKE). D 860 hat nur eine ganz geringfügige therapeutisch bedeutungslose Wirkung gegen grampositive Keime (Streptokokken Staphylokokken aerobe Sporenbildner) (ORTELL und MOHNIKE LEWIS). Das carboxylierte D 860 und das acetylierte BZ 55 sind ohne jeden bakteriostatischen Effekt. Die Tetracyclinwirkung wird durch gleichzeitige Gabe von D 860 bei infizierten Mäusen nicht beeinflusst (LEWIS).

7 Toxizität beim Tier

α) Akute Toxizität. Bei der akuten Toxizität der Sulfonylharnstoffe muß unterschieden werden zwischen den echten toxischen Effekten und den hypo

von BZ 55 (ACHELIS und HARDEBECK M A Root 1957) sowie nach oraler (CREUTZFELD und FINTER) und subcutaner (BERTHET SUTHERLAND und NAKMAN) Gabe von D 860 bei Kaninchen und Subcutangaben von D 860 bei Mäusen (HASSELBLATT und BASTIAN) beschrieben. Sie lassen sich durch Glucosegaben

beheben. Wie auf S. 56 erwähnt, kommt es bei den meisten Spezies bei Überschreitung einer bestimmten Grenzdosis zu starken adrenergischen Gegenregulation, die der Blutzuckersenkung entgegenwirken, wodurch ein hypoglykämischer Schock ausbleibt. Nach Nebennierenexstirpation läßt sich daher bei Ratten, Hunden, Katzen und Kröten sowohl mit BZ 55 wie mit D 860 schon mit relativ niedrigen Dosen eine rasche und schwere Blutzuckersenkung mit hypoglykämischen Schocks erzeugen (DULIN, MORLEY und ALEXANDER HOUSSAY und ILENOS HOUSSAY, PEZAKOS, THEODOCITO, BOWMETT und APFELBAUM, GORDON, BUSZ und LUKENS). Dabei dürfte die Adrenalinwirkung sich weniger in der Leber abspielen, weil die Sulfonharnstoffe im Gegensatz zum Insulin nicht zu einer Abnahme des Leberglykogens, sondern zu einer Leberglykogenvermehrung führen.



Blutzuckerwerten (SCHOLZ und BANDER, MONVIEKE und HAGEMANN 1956, ANDERSON, ...)

s.c. 0,75 g/kg, oral 2,5 g/kg für die Ratte, oral 4,0 g/kg (SCHOLZ und BANDER). Die histologische Untersuchung akut vergifteter Tiere ergab keine spezifischen Veränderungen.

B) Chronische Toxizität Chronische Toxizitätsversuche wurden an Ratten, Kaninchen, Hunden und Affen durchgeführt. Dabei wurde bis zur 10fachen Menge der beim Menschen gebräuchlichen Tagesdosis bis zu 9 Monaten verabreicht (ACHELIS und HARDEBECK, v. HOLT, KRACHT, KROGER und v. HOLT 1956, KRACHT, v. HOLT und v. HOLT, ANDERSON, WORTH und HARRIS, SCHOLZ und BANDER, CREUTZFELDT und FINTER 1956, CREUTZFELDT, DETFRING und WILF, BANDER, HAUSLER und SCHOLZ, BANDER 1957). Eine Hemmung des

Abklingmechanismus zu tun haben.

Leber In den meisten chronischen Versuchen mit BZ 55 und D 860 wurden

berichtet zu KATZ (1958) berichtete über Leberschädigungen nach 8monatiger

Fütterung von 500 mg/kg D 860 an Ratten, konnte jedoch trotz gleicher Dosierung die entsprechenden Veränderungen in einer neuen Versuchsserie nicht reproduzieren (KAVICK 1939)

Eine Sonderstellung nimmt offensichtlich der Hund ein. So wurde eine Abnahme der Bromsulfalein Clearance nach D 860 beim Hund beobachtet (PURVELL u. Mitarb., ELDRICK und PURVELL). SIREK, LOGOTHETOPoulos und BEST fanden bei normalen Hunden Lebervergrößerungen und Leberzellveränderungen (cytoplasmatische Einschlüsse und Gallenstromen) nach chronischer Verabreichung von D 860. Diese Veränderungen wurden als Zeichen einer Leberschädigung interpretiert. Die Hunde scheinen sehr

schlecht tolerieren, wofür in erster Linie eine Leberschädigung verantwortlich sein dürfte. So fanden CAMPBELL und LAZIDIS (1956), SCHAMBLIE (1957) SIREK und BEST (1957) RICKETTS, WILDBERGER und SCHMID (1957) SIREK, SIREK, HANUS, MONKHOUSE und BEST (1959) nach langfristigen Gaben von BZ 55 und D 860 bei pankreaslosen Hunden Fettleber, Ikterus, pathologische Bromthalein

jedoch nicht die oben erwähnten Leberbefunde bei normalen Hunden. Es wird daher diskutiert, daß beim Hund während des Sulfonilharnstoffabbaues auch toxische Zwischenprodukte auftreten. Denn nach MOHNKE, WITTENHAGEN und LANGFANDECK wird D 860 beim Hund ja anders als beim Menschen und anderen Species abgebaut.

Über die Beeinflussung von experimentellen Leberschädigungen durch BZ 55 und D 860 wird auf S. 135f. gesondert berichtet.

Niere. Von den meisten Untersuchern wurden keine morphologischen Nierenveränderungen nach BZ 55 und D 860 gefunden. Vereinzelt kamen jedoch

(1957) stärkere degenerative Nierenveränderungen nach BZ 55 und D 860

D 860
gewicht
HARTE
bestätigt
Ausbildung
SOLOMON)

• Anstieg des Serum
• oestatische Wirkung
• flussung der Schild

drüsenfunktion bei therapeutisch üblichen Dosen ohne Bedeutung (McGAVACK u. Mitarb. 1957, s. S. 122)

Hypophyse Im allgemeinen wurden an der Hypophyse keine besonderen Veränderungen beschrieben. KRACHT v. HOLT und v. HOLT (1957) beobachteten

keine Veränderungen im Anfang einer Schwangerschaft mit DZ 55 und bei DZ 55

Nebennierenmark Nach einmaliger Applikation von D 860 (CREUTZFELDT und FINTER 1956, WANDER 1958) und BZ 55 (GEPTS, CHRISTOPHE und BELLENS 1958b, KRACHT, v. HOLT und v. HOLT) kommt es bei Kaninchen, Ratten und Mäusen nach 6 und 12 Std. zu Degranulationen und Vacuolisationen der adrenalinbildenden, teilweise auch der arterienbildenden Zellen im Nebennierenmark. Nach CREUTZFELDT und FINTER (1956) geht das Ausmaß dieser Veränderungen der

Nebennierenkatecholamine fanden als unter BZ 55 — In chronischen Versuchen erschien das Nebennierenmark normal

Keimdrüsen und Schwangerschaft KRACHT v. HOLT und v. HOLT sahen nach 7monatiger BZ 55 Zufuhr bei Ratten eine beginnende Atrophie der Samen

Drüsen. Wesentlich schwächer wurde sowohl das D 860 wie das Insulin

zuckersenkende Sulfonamide hatten bei gleicher Dosierung keine teratogene Eigenschaft (DE MEYER und ISAAC MATHY). Auch andere blutzuckersenkende Sulfonamide wurden geprüft. Dabei fanden sich nach D 860 nur in 2% der Jungen Mißbildungen, während nach p-Aminobenzolsulfamid, tertio butyl Thiodiazol

(2259 RP) überhaupt keine Mißbildungen auftraten (TUCHMANN DUPLESSIS und MERCIER PAROT 1959b) Demnach scheint BZ 55 in hoher Dosierung besondere teratogene Eigenschaften zu besitzen

In diesem Zusammenhang verdient noch Erwähnung daß BZ 55 das Wachstum verschiedener Transplantationstumoren bei Tieren hemmt was nicht mit der Blutzuckersenkung allein erklärt werden kann da Depot Insulin keinen derartigen Effekt hatte (KUNZ 1957) D 860 blockiert in hoher Dosierung (1–2 g/kg) die Mitosen in den Lieberkuhnschen Krypten von Ratten in der Metaphase und hemmt das Wachstum der Wurzeln von *Vicia* bereits bei Zusatz von 27 mg % D 860 zum Wasser (GERSCHENFELD und SOLARI 1957a und b)

8 Inkompatibilität und Wirkungsbeeinflussung durch andere Medikamente

Die Samenblasen durch D 860 nicht verändert (SCHOLZ und BANDER 1956)

(STEWART 1957b) Der Nachschlaf nach Evipsnarkose war bei D 860 vorhanden delten Ratten um 60% verlängert (BANDER und SCHOLZ 1956)

Tagliche Behandlung mit BZ 55 hatte bei Hunden keinen Einfluß auf die Geschwindigkeit mit der *in vivo* verabreichter Alkohol aus dem Blut verschwindet auch der Blutspiegel von Acetaldehyd und Brenztraubensäure nach Alkoholgabe differierte mit und ohne BZ 55 Vorbehandlung nicht signifikant (FORNEY und HULPIEV) Der Blutacetaldehydspiegel war jedoch gering erhöht die Brenztraubensäurewerte gering erniedrigt Entsprechende Beobachtungen machten auch an Mäusen (SOLING 1957) Der Einfluß der Sulfonylharnstoffe auf die Alkoholdehydrogenase *in vivo* gering ein Antabuseffekt liegt also nicht vor (Über Befunde beim Menschen s S 123)

mechanismus der Sulfonylharnstoffwirkung ungeklärt ist der potenzierende Effekt den eine Vorbehandlung mit Thyroxin (HASSELBLATT und BASTIAN CREUTZFELDT und FINTER 1959) und STH (PASCH

b) Wirkungsmechanismus

1 Untersuchungen *in vitro*

Die zahlreichen experimentellen Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus haben bestimmte Organe bzw. Organsysteme als Hauptangriffsorte aufzeigen bzw. ausschließen können. Es war daher nicht zu erwarten, daß *in vitro* Untersuchun-

Phänomene befriedigend zu erklären vermögen. hängt einerseits von Konzentrationen und Milieuverhältnissen am Wirkungsort ab, die zur Zeit für die verschiedenen Organe und Zellfraktionen noch zu wenig erforscht sind. Andererseits kann ein *in vitro* beobachteter Befund nur dann als physiologisch relevant angesehen werden, wenn *in vivo* beim intakten Tier oder bei diversen Exstirpationsversuchen tatsächlich entsprechende Veränderungen des Glucosestoffwechsels nachzuweisen sind. Andernfalls wird man unspezifische Effekte auf die Enzyme *in vitro* annehmen können. Daher wollen wir die Befunde zunächst nur registrieren und mit zu weit reichenden Schlüssen sehr zurückhaltend sein. Bei der enzymatischen Untersuchung an Organen von *in vivo* behandelten Tieren müssen schließlich von vornherein die Bedingungen der Vorbehandlung berücksichtigt werden, um Sekundäreffekte von direkten Effekten trennen zu können.

a) Muskelgewebe. Die Ergebnisse verschiedener Autoren sind widersprechend. So wurde eine Steigerung der Glucoseaufnahme am Zwerchfell von normalen Ratten durch Sulfonylharnstoffe in Konzentrationen unter 50 mg % beobachtet von CAYAL, GARATTINI und TESSARI, MOHRIKE, KNITSCH, BOSER und WEVER, PLETSCHER und GEY, LUNDBAEK, NIELSEN und RAFAELSEN sowie RAFAELSEN. RAFAELSEN und LUNDBAEK erhoben denselben Befund mit BZ 55 auch am Zwerchfell von alloxandibetischen Ratten. Eine Steigerung der Glucoseaufnahme durch das Rattenzwerchfell *in vitro* unter Sulfonylharnstoffen vermiften dagegen CLARKE u. Mitarb. sowie FRY und WRIGHT. Die Insulinwirkung wurde *in vitro* nicht durch D 860 verstärkt (CANILL, HASTINGS und ASHWORE). Die Glucoseaufnahme des Zwerchfells von Ratten, die mit Sulfonylharnstoffen vorbehandelt waren, war in den Versuchen von RECAUT und FISCHER sowie FRY und WRIGHT nicht erhöht, während ORTIGOSA, GARCIA FERNANDES und R. CANDELA bei gleichartiger Versuchsanordnung eine eindeutig verstärkte Glucoseaufnahme beobachteten.

Bemerkenswert ist jedoch, daß alle Untersucher, die für den Insulineffekt typische Glykogenzunahme im inkubierten Rattenzwerchfell unter Sulfonylharnstoffen vermiften und zwar auch dann, wenn sie eine Abnahme der Glucosekonzentration im Medium nachweisen konnten (CLARKE u. Mitarb., v. HOLT

diabetischen Ratten) mit ^{14}C markierter Glucose. Dieses Phänomen ließe sich nur durch eine erhöhte Glucoseoxydation durch das Diaphragma erklären. Entspre-

soeben zitierten Inkubationsversuchen liegen zwischen 0,5 und 50 mg % (2mal 10^{-3} – 2mal 10^{-2} Mol/l). Wenn auch die besten Ergebnisse bei relativ hohen Konzentrationen (30–50 mg %) erzielt wurden, ergaben sich doch bereits eindeutige Befunde hinsichtlich der Glucoseaufnahme (MORIKE, KATTSCH, BOSES und WERNER, PLETSCHE und GEY, RAFAELSEN) und des O_2 Verbrauchs (PLETSCHER und GEY, RAFAELSEN) bei physiologischen Konzentrationen (unter 20 mg %).

das Fettgewebe in vitro verliefen negativ (die Autoren arbeiteten freilich nicht mit ^{14}C markierter Glucose). KRAHL (1957) vermißte eine verstärkte Glucoseaufnahme

bern vorbehandelter Tiere
nogenaten, ein anderer mit
gewöhnlich hohen Sulfonyl

BZ 55 die Konzentration der Sulfonylharnstoffe in verschiedenen Lebergeweben bestimmt und dabei bemerkenswert niedrige Werte gefunden, die in

lich hoher sein. Es besteht die Möglichkeit, daß es *in vivo* zu einer für die Wirkung entscheidenden Verbindung der Substanz mit dem Ferment kommt, die sich *in vitro* durch Dissoziation wieder löst. STUBLPARTH u. Mitarb., die im allgemeinen höhere Gewebekonzentrationen als KUETHER fanden, wiesen nach, daß BZ 55 an Lebermitochondrien fest gebunden ist und erst nach ihrer Zerstörung wieder frei wird.

Die Hemmung der Glucose 6 Phosphatase Aktivität läßt sich übrigens im gleichen Maße an Leberextrakten von alloxandiabetischen Tieren nachweisen (KNITSCH und MOHNIKE 1956, KNITSCH 1957), die bekanntlich eine erhöhte Glucose 6 Phosphataseaktivität haben (ASHMORE, HASTINGS, NESBETT und RENOLD). Von besonderem Interesse ist daher das Verhalten der Glucose 6 Phosphatase bei der Behandlung mit BZ 55.

die Beeinflussung der Glucose 6 Phosphatase in vivo durch Sulfonylharnstoffe nicht direkt sondern über das endogene Insulin zustande kommt

Gluconeogenese BORSTEIN (1957) beschrieb eine Hemmung der aus Rattenleber präparierten Alanintransaminaseaktivität durch BZ 75 und D 860 in vitro. Sie betrug jedoch erst bei 100 mg % Sulfonylharnstoff 30%. In vivo läßt sich eine Hemmung der Leberalanintransaminase erst 24 Std. nach Gabe eines Sulfonylharnstoffes nachweisen (ZACCO, LEONARDI und NERINI). Nach neueren Untersuchungen von DOWNIE, BORSTEIN und BREIDAHN handelt es sich bei dem

Hemmung betrug schon bei einer Konzentration von 20 mg % D 860 30%. Hohe Sulfonamide daher um s Befundes ig des von FELDT und

WALLENFELS)

Glykolyse LANFRECHT und TRAUTSCHOLD (1938) gelang beim sog. Hungerdiabetes der Nachweis eines Triosephosphatblocks, der nach Zuckerbelastung in Erscheinung

war. In einer
eine Behandlung

schwachen gleichsinnigen Effekt hat. Der beste Effekt läßt sich jedoch mit BZ III + $\frac{1}{100}$ der wirksamen Insulindosen (0,1 E) erzielen. Demnach erhöht der Sulfonylharnstoff den glykolytischen Glucosedurchsatz, wobei kleine exogene Insulin

WALLENFELS und
fanden durch
gen Dehydra-
als inhibiert)
einzeln in
zyme bei D 860
fermentkonz.
s. m. 1. 1958

Wirkung kommt nach Vorbehandlung der Tiere in vivo eine Wirkung zustande. Aus den

er
er
s
r
m
n
ir

Insulinasesysteme zerstört, die in verschiedenen Geweben vor allem jedoch in der Leber vorhanden sind (MIRSKY 1956). Dieses Enzymsystem ist nicht für Insulin spezifisch, soll nach MIRSKY jedoch eine Rolle in der Pathogenese einiger Diabetesformen spielen. MIRSKY, PERISOTTI und DIENGOFF (1956) beschrieben eine nicht

sowie MORTIMORE¹¹ Mitarb. im Gegensatz zu MIRSKY bei mit Sulfonylharnstoffen vorbehandelten Tieren keinen Effekt auf die Insulinaseaktivität und den Insulinabbau sahen.

WALLENFELS, BIRCHARD und GORD fanden nun, daß Zusatz von UZ 50 *in vitro* (500 mg %) das Ausfallen des Insulins in Gegenwart von Zink verhindert. Bei Erhöhung der Zinkkonzentration (mehr als 1 Molekül Zink auf ein Insulin

von WALLENFELS, BURCHARD und SUND wird später (S 84) einzugehen sein. Erwähnt sei nur noch, daß die Autoren auch eine Spaltung der Glutaminsäuredehydrogenase in Untereinheiten durch BZ 55 und D 860, nicht jedoch durch andere Sulfonamide, fanden.

5) Respiratorische Aktivität von Nierenschnitten und Dopadecarboxylase. FREINKEL und INGBAR fanden an Nierenschnitten von Kaninchen in der Warburg-Apparatur eine Reduktion des O_2 -Verbrauchs um etwa 50% bei Zusatz von ^{14}C -markierter Glucose nicht verneuert. Die blutzuckerunwirksame Carbonsäure des D 860 war in jeder Beziehung nur $\frac{1}{4}$ so aktiv wie D 860. Die Autoren diskutieren unter großem Vorbehalt wegen der verwendeten hohen Konzentrationen die Möglichkeit eines lokalisierten Pasteur-Effektes, der für verschiedene Gewebe Gültigkeit haben könnte oder eine unspezifische toxische Wirkung.

GONNARD u. Mitarb. (1959) beobachteten in Nierenextrakten bei BZ 55 Konzentrationen von 250 mg % eine Hemmung der Dopadecarboxylase und schreiben diesem Befund eine Bedeutung für die Abnahme des Katecholamingehaltes der Nebennieren nach BZ 55 Behandlung zu. Diese Abnahme wäre demnach nicht Folge einer Adrenalinfreisetzung, sondern einer herabgesetzten Synthese von Katecholaminen.

2 Wirkung beim eviscerierten, beim decerebrierten und beim diabetischen Tier

a) Evisceriertes und decerebriertes Tier. COX, HENLEY und WILLIAMS (1956) sahen an funktionell eviscerierten Ratten (Ausschaltung von Leber, Darmtrakt und Pankreas durch Ligatur) einen blutzuckersenkenden Effekt von D 860. LANG und SHERRY konnten diesen Befund an total eviscerierten und mit Glucose injizierten Ratten nicht bestätigen. Auch HOUSSAY, PENHOS, URGOTTI, TEODOSIO, APFELBAUM und BOWKETT vermißten einen blutzuckersenkenden Effekt von D 860 bei total eviscerierten Hunden, erzielten jedoch eine Blutzuckersenkung bei gleichzeitiger konstanter Insulininfusion. FRITZ, MORTON, WEINSTEIN und GRABOWSKI (1956) zeigten, daß die blutzuckersenkende Wirkung von D 860 auf den Glukose-Transfer bei eviscerierten Ratten beruht.

eviscerierten Ratten, denen Glucose und Insulin infundiert wurde, mit D 860 keine Blutzuckersenkung erzielen. Lediglich bei pankreatektomierten und zusätzlich hepatektomierten Hühnern senkte D 860 den Blutzucker (HAZELWOOD). Die

Wirkung von D 860 nicht einer verstärkten Blut-

ANDER, HAUSSLER und

SCHOLZ) Nach Vagotomie ist die blutzuckersenkende Wirkung von D 860 beim Kaninchen wesentlich verzögert, außerdem kommt es zu einem erheblichen initialen Blutzuckeranstieg (KONIG).

ß) Diabetes nach totaler Pankreatektomie. Es herrscht allgemein Einigkeit darüber, daß die Sulfonylharnstoffe bei nicht insulinieren und längere Zeit pankreatektomierten Mammehern keine blutzuckersenkende Wirkung besitzen. Das gilt für pankreatektomierte Ratten (COX, HENLEY und WILLIAMS), Hunde (HOUSSAY und PENHOS, HOUSSAY und MIGLIORINI, FRITZ, MORTON, WEINSTEIN

und LEVINE sowie FRITZ WEINSTEIN MORTON und LEVINE, SCHAMBYE 1957, CAREN und CORBO M A ROOT 1957a TISZAI und SZÉCS) und Katzen (GORDON, BUSE und LUKENS) Bei pankreatektomierten Hunden, die außerdem hypophysektomiert oder adrenaletomiert wurden, also außerordentlich blutzuckerempfindlich waren, ließen sich ebenfalls keine signifikanten Blutzuckersenkungen nach BZ 55 nachweisen (HOUSSAY, PENHOS, TEODOSIO, BOWKETT und APELBAUM) Das gleiche gilt für hypophysektomierte und pankreatektomierte Katzen (GORDON, BUSE und LUKENS) Die von BECKER, BUDDEKE und MÜLLER beobachteten Blutzuckersenkungen nach BZ 55 bei totalpankreatektomierten Hunden lassen sich als Potenzierung einer Insulinwirkung deuten, da die Tiere 24 Std vor dem Versuch noch Depot Insulin erhalten hatten (s unten) Denn KURTZ, HOLTZMAN und WEILMAN fanden eine Blutzuckersenkung durch D 860, wenn die Substanz akut pankreatektomierten Hunden injiziert wurde Der Blutzuckereffekt war freilich verzögert (4–5 Std)

Außer Mammaliern wurden pankreatektomierte Reptilien und Vogel untersucht Bei Kroten blieb eine Blutzuckersenkung nach Pankreatektomie aus (HOUSSAY und PENHOS) Bei Hühnern und Enten, die nach Pankreatektomie und Enterektomie keinen Blutzuckeranstieg zeigen, bleibt die blutzuckersenkende Wirkung von D 860 erhalten (MISKEY und GITELSON 1957) Dieser Befund wurde für das pankreatektomierte Huhn bestätigt (HAZELWOOD) Bei pankreatektomierten und enterektomierten Gänsen mit intakter Leber fehlte jedoch ein blutzuckersenkender Effekt von D 860 wobei bemerkenswert ist daß Gänse im Gegensatz zu Enten auf die Pankreatektomie mit einer deutlich diabetischen Stoffwechsellage reagieren (MISKEY und GITELSON 1958)

Somit kann für die meisten Species gesagt werden, daß die Entfernung des Pankreas als die Quelle des endogenen Insulins die blutzuckersenkende Wirkung der Sulfonylharnstoffe aufhebt Es war daher von Interesse, ob die Wirkung injizierten Insulins bei pankreaslosen Tieren durch Sulfonylharnstoffe verstärkt wird Diese Frage wurde für den akut pankreatektomierten Hund der also noch etwas endogenes Insulin besitzt und den pankreaslosen konstant mit Insulin infundierten Hund von FRITZ, WEINSTEIN MORTON und LEVINE verneint Zahlreiche andere Untersuchungen bejahen jedoch die insulinpotenzierende Wirkung der Sulfonylharnstoffe nach Pankreatektomie So fanden HOUSSAY und MIGLIORINI sowie HOUSSAY, PENHOS URGUITI TEODOSIO APELBAUM und BOWKETT RODRIGUEZ MÓGY und DE OYA, CAREN und CORBO sowie SCHAMBYE 1957a eine eindeutige Blutzuckersenkung bei konstant mit Insulin infundierten pankreaslosen Hunden bzw eine Verstärkung und Verlängerung der Insulinwirkung nach vorheriger oder bei gleichzeitiger Gabe eines Sulfonylharnstoffs Im gleichen Sinne sprechen die Beobachtungen von BECKER BUDDEKE und MÜLLER und M A ROOT (1957a) wonach BZ 55 bei pankreaslosen Hunden blutzuckersenkend wirkt, wenn 16 bzw 24 Std vorher zum letzten Male Insulin gegeben wurde, sowie die eindeutige Wirkung von D 860 bei akut pankreatektomierten Hunden mit noch im Organismus kreisendem endogenem Insulin (KURTZ, HOLTZMAN und WEILMAN)

Besonders eindrucksvoll kommt eine „insulinpotenzierende Wirkung“ der

deutliche Leberschäden auftreten (s. S. 58) WILDBERGER und RICKETTS fanden daß die Sulfonylharnstoffe beim pankreaslosen, vorher insulinierten Hund nur den Blutzucker und die Glucoseausscheidung, nicht jedoch die Stickstoffausscheidung normalisieren wie es für Extrainsulin charakteristisch ist. Sie folgern aus dieser Beobachtung, daß die Sulfonylharnstoffe nicht die Insulinwirkung im eigentlichen Sinn potenzieren sondern daß es sich lediglich um einen hepatischen Effekt handelt der allerdings nur bei Vorhandensein einer gewissen exogenen Insulinzufuhr eintritt. Diese Befunde schließen aus, daß die von zahlreichen Autoren beobachtete Wirkung der Sulfonylharnstoffe

zunächst offenbleiben, ob es sich um eine Besonderheit des Hundes handelt wobei die besonderen Abbauverhältnisse der Sulfonylharnstoffe bei dieser Species

Sulfonylharnstoffe untersucht (GORDON, BUSE und LUKENS). Das negative Ergebnis wird von den Autoren mit der besonderen Schwere des Pankreatektomie diabetes dieser Species erklärt, wodurch ein geringer Effekt unbemerkt bleiben konnte.

Aus diesem Grunde war die Reaktion alloxandibetischer Tiere von besonderem Interesse, da sich diese Diabetesform wesentlich einfacher bei zahlreichen Species erzeugen läßt.

γ) Alloxandibabetes. Über die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe bei alloxan diabetischen Tieren liegen scheinbar sehr widersprechende Befunde in der Literatur vor. Diese Widersprüche lösen sich jedoch auf, wenn man die Arbeiten sorgfältig studiert und den Effekt der Sulfonylharnstoffe mit der jeweiligen Schwere des

WILLIAMS und HARTROFT) während die Zahl der verbleibenden A Zellen irrelevant ist (CREUTZFELDT und BOTTCHER).

Zahlreiche Untersucher teilen mit, daß die Sulfonylharnstoffe bei einmaliger Gabe oder Dauermedikation bei alloxandibetischen Hunden (BANDER und SCHOLZ 1956 MOHRIE BIDEROEIL und CZYZYK, RODRIGUEZ MIRÓV und DE OYA) Kaninchen (MOHRIE 1956 CZYZYK, KRACHT und RAUSCH STROOMANN, M. A.

los sind

Diese Angabe hat jedoch nur für den schweren oder lange Zeit bestehenden Alloxandibabetes Gültigkeit. Teilt man alloxandibetische Tiere nach der Schwere ihres Diabetes ein wie es von CREUTZFELDT und BOTTCHER für ein größeres Kollektiv von Kaninchen vorgenommen wurde, so ergibt sich bei Dauermedikation von D 860 (1 g/kg) folgendes: Beim leichten, zu Spontanremission neigenden Diabetes kommt es zu einer Beseitigung von Glucosurie und Hyperglykämie, die auch nach Absetzen des Medikamentes anhält, beim mittelschweren Diabetes

5 Kaninchen dieser Gruppe ließen sich sogar hypoglykämische Reaktionen mit Blutzuckerwerten unter 30 mg % erzeugen (0,5–2,0 g/kg D 860 oral) (BOTTCHER).

Bei Kaninchen mit schwerem azidotischen Alloxandiabetes war D 860 völlig unwirksam

Andere Autoren die die Schwere des Alloxandiabetes bei ihren Versuchen berücksichtigten kommen zu gleichen Ergebnissen. So erwiesen sich die Sulfonylharnstoffe auch in den Händen anderer Untersucher als blutzuckerwirksam beim leichten und mittelschweren Alloxandiabetes des Hundes (MAGYAR u. Mitarb., DE FRANCISCO u. Mitarb.) des Kaninchens (ACHELIS und HARDEBECK, BEHNER und KEIBEL, MIRSKY, PERISUTTI und GITELSON) und der Ratte (HULTQUIST u. Mitarb., DULIN und JOHNSTON, GONNARD und DALLON), v. HOLT, v. HOLT und KROGER (1956) erzielten mit BZ 55 eine Blutzuckersenkung bei alloxandiabetischen Ratten die vorher nicht reagiert hatten nach Entfernung der Nebennieren.

Alloxandiabetes bewirkt eine Beeinträchtigung der Wirkung von Insulin. Ob es sich hierbei um eine echte Potenzierung des Insulineffektes handelt. In den Untersuchungen von CREUTZFELDT und BOTTCHER nahmen die Tiere trotz Blutzuckersenkung und Abnahme der Glucosurie nicht an Gewicht zu. Diese Tatsache erinnert an den fehlenden Effekt zusätzlicher Sulfonylharnstoffgaben auf die Stickstoffausscheidung unterinsulinerter pankreasloser Hunde (WILDBERGER und RICKETTS) und schließt eine Erklärung des Phänomens mit einer Beeinflussung des Insulinassystems aus.

Das gleiche gilt für den verschiedentlich erbrachten Erweis, daß die Wirkung exogen zugeführten Insulins auf den Blutzucker beim schweren sonst nicht durch Sulfonylharnstoffe beeinflussbaren Alloxandiabetes verstärkt wird. ARMAN und CHAUDHARY sahen mit BZ 55 bei schwer alloxandiabetischen Kaninchen eine Blutzuckersenkung, wenn der Sulfonylharnstoff 24 Stunden nach der letzten Insulingabe verabreicht wurde. Weiter 48 Stunden später fehlte dieser Effekt. Eine verstärkte Blutzuckersenkung bei kombinierter Gabe von Insulin und Sulfonylharnstoffen wurde beschrieben für schwere alloxandiabetische Hunde (MORAVIKZ, BIBERGEL und CZYZIK, ROPRIOWICZ, WIGÓL und DEOLA) und Kaninchen (MORAVIKZ, 1956). Bei schwer alloxandiabetischen Ratten gelang dieser Nachweis im akuten Ver-

Im ganzen stimmen die Beobachtungen beim alloxandiabetischen Tier mit den beim pankreaslosen erhobenen Befunden überein, d. h. sie unterstreichen die entscheidende Rolle einer ausreichenden Insulinproduktion zur vollen Entfaltung der blutzuckersenkenden Wirkung der Sulfonylharnstoffe. Auf der anderen Seite zeigen sie, daß bei Vorhandensein einer geringen endogenen oder exogenen Insulinmenge noch deutliche Stoffwechseleffekte nachweisbar sind.

6) Hypophysärer und steroidaler Diabetes. Sowohl die Hypophysenvorderlappenhormone als auch die Glucocorticoide wirken auf Grund extrapancreatischer Mechanismen diabetogen bei bestimmten Species. Im Diabetes mani-

c) Spontandabetes des Hundes und erbliches Fettsucht Hyperglykämie-syndrom der Maus Beim Spontandabetes des Hundes der nach den Untersuchungen von RICKERTS ein echter Insulinmangeldiabetes mit stark reduzierten B Zellen und fehlendem Pankreasinsulingehalt ist war eine hochdosierte BZ 55 bzw D 860 Therapie über mehrere Tage völlig wirksam. Lediglich bei einem von 14 mit D 860 erfolgreiche Einsätze.

Unter der von allen Tiers nahekommend Interesse Nach u u MAYER ist der Insulingehalt des Pankreas beim u u Hyperglykämiesyndrom der Maus stark erhöht obwohl die B Zellen gegenüber nicht fetten Mäusen deutlich degranuliert sind Nach den Untersuchungen von GERTS CHRISTOPHE und MAYER (1960) erklärt sich die Diskrepanz jedoch damit daß das Insolumen dieser Tiere das 6fache nicht fette Mäuse beträgt so daß die einzelne B Zelle entsprechend ihrer herabgesetzten Granulation auch tatsächlich einen reduzierten Insulingehalt haben dürfte was bei der Bestimmung des gesamten Pankreasinsulingehaltes nicht zum Ausdruck kommt Berücksichtigt man das so reihen sich die Versuchsergebnisse zwanglos in diejenigen bei den anderen Diabetesformen erhaltenen ein CHRISTOPHE und MAYER (1959a und b) sahen nämlich weder im akuten Versuch noch bei chronischer Verabfolgung von BZ 55 einen Effekt auf den Blutzucker während nicht fette Mäuse die übliche Blutzuckersenkung zeigten Auch auf die Gewichts zunahme sowie die Fettsäuren und Cholesterinsynthese hatte BZ 55 keine Wirkung

3 Beeinflussung der A Zellen und der Glucagonwirkung

Die soeben ausführlich besprochenen Ergebnisse bei erkrankten und diabetesischen Tieren weisen dem Pankreas eine entscheidende Rolle im Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe zu Im gleichen Sinne sprechen die Versuche von COLWELL u Mitarb (1956 1957 1958) deren Ergebnisse allerdings bisher von anderen Autoren (HOUSSEY PERROT URGOTT u Mitarb 1957 TOA u Mitarb 1959) nicht bestätigt werden konnten COLWELL fand bei Infusion von D 860 und BZ 55 in die Pankreasarterie des Hundes stärkere Blutzuckersenkungen als bei Infusion gleicher Dosen in die Femoralvene bzw bei Injektion des Sulfonylharnstoffes in peripher unwirksamen Dosen noch deutliche Effekte

Da das Inselorgan sich bei allen Species zumindest aus 2 Zellsystemen nämlich den insulinproduzierenden B-Zellen und den glucagonproduzierenden A Zellen zusammensetzt soll zunächst die Rolle des Glucagon erörtert werden Unter dem Eindruck der beim Synthalam beobachteten (DAVIS 1952 s S 173) und teilweise auch beim IPTD beschriebenen (V HOLT V HOLT KROGER und LUDHAU 1954 s S 44) A Zellveränderungen und den neueren Ergebnissen der Glucagonforschung wurde in den ersten Mitteilungen über BZ 55 (SCHILLIS und HARBENEC FRANK und FUCHS BERTRAM BEYDFFELDT und OTTO 1955) die Vermutung geäußert daß auch die Sulfonylharnstoffe auf dem Wege einer Schädigung oder zumindest Wirkungsbeeinflussung der A Zellen wirksam werden Diese Ansicht wurde durch morphologische Befunde von FERRER und ROUZE (1956a) gestützt Zahlreiche andere Untersuchungen verliefen jedoch negativ so daß die Glucagontheorie der Sulfonylharnstoffwirkung heute als widerlegt gelten kann Es soll daher über diese Arbeiten summarisch gesprochen werden zumal über die diabetogene Wirkung des Glucagons und die pathogenetische Rolle einer vermehrten Glucagonsekretion für den Diabetes bis heute keine Fäklarität herrscht

Degenerative Veränderungen an den A Zellen nach kurz und langfristigen Gaben von BZ 55 und D 860 wurden bei folgenden Species vermist normale

und alloxandiabetische Kaninchen (CREUTZFELDT und FINTER CREUTZFELDT und BOTTSCHER VOLK WEISENFELD LAZARUS und GOLDNER BENCOSME MARIZ und FREI) Ratten (GEPTS CHRISTOPHE und BELLE 1966b GEPTS 1967 KRACHT und RAUSCH STROOMAN v HOLT KRACHT KROVER und v HOLT HEINIVAARA sowie LUNDBAER und NIELSEN CREUTZFELDT DETERING und WELT SCHOLER und GAARF STROOM sowie MOSCA) Meerschweinchen (VAN CAMPENHOET BENCOSME MARIZ und FREI) Hunde (STAHL und DORNER BENCOSME MARIZ und FREI) Kalber (PFEIFFER STEIGERWALD SANDRITTER u Mitarb 1957) Eine bei langfristig mit D 860 behandelten Kaninchen von CREUTZFELDT und FINTER (1957) beobachtete Abnahme der A Zell Zahl und Größe fanden diese Autoren später auch bei insulinbehandelten Kaninchen und vermissten sie bei langfristig mit D 860 behandelten Ratten (CREUTZFELDT DETERING und WELT) Bei Ratten war auch die für die A Zellen charakteristische positive alkalische Phosphataseaktivität nach D 860 unverändert (CREUTZFELDT und LEHMANN HEINIVAARA)

Diesen morphologischen Befunden entspricht die Beobachtung daß die Glucagonaktivität in Pankreasextrakten von Kaninchen (BERTHET SUTHERLAND und MAKMAN) Hunden (CZYZYK sowie STAHL und DORNER) und Kalbern (PFEIFFER STEIGERWALD SANDRITTER u Mitarb 1957) nach Vorbehandlung mit Sulfonharnstoffen nicht reduziert ist nach STAHL und DORNER sogar zunimmt Auch im Plasma von sulfonharnstoffbehandelten Kaninchen fand sich ein normaler Glucagongehalt (TYBERGHEIN und WILLIAMS) Damit entfällt auch die Möglichkeit daß die Sulfonharnstoffe die A Zellen funktionell hemmen Diese theoretisch von FERBER und RUDOLPH erörterte Möglichkeit fand zunächst eine Stütze in Befunden von SCHMID und BLOBEL die eine signifikante Verkleinerung der A Zellkerne nach 8 tägiger Behandlung von Ratten mit D 860 sahen Die Befunde konnten jedoch nicht bestätigt werden KRACHT v HOLT und v HOLT beschrieben nach 14–21 Tagen BZ 55 bei Ratten unveränderte A Zellkerne nach 4 Monaten eine signifikante Zunahme der A Zellkernvolumina und nach 7 Monaten wieder normale Werte Beim Kalb sahen PFEIFFER STEIGERWALD SANDRITTER u Mitarb (1957) 6 Std nach D 860 eine vorübergehende Vergrößerung der A Zellkernvolumina die mit einem erhöhten Glucagongehalt des Pankreas einherging Beide Arbeitsgruppen deuten ihre Befunde als relative Aktivierung des A Zellsystems durch die Sulfonharnstoffhypoglykämie

Viehrfach wurde sodann untersucht ob die Wirkung injizierten Glucagons durch die Sulfonharnstoffe beeinflusst wird CREUTZFELDT und FINTER (1956) fanden eine leichte Abschwächung der Glucagonhyperglykämie nach hohen Dosen von D 860 bei Kaninchen keineswegs jedoch eine Aufhebung Den gleichen Befund erhoben VOLK GOLDNER WEISENFELD und LAZARUS beim Kaninchen nach BZ 55 und D 860 der Unterschied ließ sich jedoch statistisch nicht sichern BERTHET SUTHERLAND und MAKMAN sahen bei Kaninchen nach allerdings niedrigen Sulfonharnstoffdosen sogar eine normale Glucagonhyperglykämie Auch bei Menschen die mit therapeutischen Dosen von Sulfonharnstoffen behandelt waren ergab sich eine normale Glucagonreaktion (STOTTER u Mitarb 1956 FAJANS u Mitarb 1956 KIRTELEY u Mitarb 1956 COX HEINLEY FERGUS und WILLIAMS MILLER und CRAIG RECKENAGEL sowie CONSTANT u Mitarb BOTTSCHER u Mitarb) oder eine nur geringe Abschwächung der Hyperglykämie (GOLDNER WEISENFELD und HUGHES) Damit ist erwiesen in vitro Befunde von

systems

Außer
durch
außerde

Glucagonabbau
wird Diese Möglichkeit ist
essungen des Abbaus von ^{14}C markiertem Glucagon

in vivo und in vitro ausgeschlossen worden (BERSON, YALOW, WEISZFIELD, GOLDNER und VOLK)

Abschließend sei zu diesem Kapitel an die oben ausführlich diskutierte Untersuchungen über die Wirkung der Sulfonylharnstoffe bei alloxandibetischen Tieren erinnert (s. S. 68f.). Sie hatten ergeben, daß die Sulfonylharnstoffe ebenso wie das IPTD (s. S. 46) bei schwer alloxandibetischen Tieren völlig wirkungslos sind. Solche Tiere haben jedoch lediglich die Mehrzahl ihrer B-Zellen verloren, während die A-Zellen unverändert erhalten sind. Schon durch diese Tatsache ist der Hypothese, daß die A-Zellen eine Rolle bei der Sulfonylharnstoffhypoglykämie spielen, der Boden entzogen.

4. B-Zellen und Insulinsekretion

a) Morphologische Befunde am B-Zellsystem. Im Gegensatz zu dem negativen Beitrag, den die Morphologie hinsichtlich einer Wirkung der Sulfonylharnstoffe auf die A-Zellen der Pankreasinseln liefern konnte, ergab die morphologische Analyse des B-Zellsystems bemerkenswerte Befunde, die einen wesentlichen Beitrag zur Klärung des Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe darstellen.

Nur wenige Autoren sahen an den B-Zellen nach Sulfonylharnstoffgaben überhaupt keine Veränderungen. Und zwar bei Ratten (HEINIGAAER sowie LUND, BAKER und NIELSEN) und Hunden (BRAYTON 1957). Diesen vereinzelten Befunden stehen jedoch zahlreiche Berichte gegenüber, die zu dem Schluß berechtigen, daß die Sulfonylharnstoffe eine spezifische Wirkung auf das B-Zellsystem haben, somit als betacytotoxische Substanzen anzusprechen sind. Die Veränderungen bestehen in einer Degranulation, Kern- und Zellvergrößerung und Erhöhung der Mitosenrate der B-Zellen und schließlich in einer Volumenzunahme des Inselngebietes und lassen sich nach den allgemeinen Erfahrungen der Inselphysiologie als Funktionssteigerungsdeuten. Wie es jedoch zu diesen Veränderungen kommt, ist bisher nicht bekannt.

Degranulation. Das Phänomen der B-Zelldegranulation wurde für zahlreiche Spezies nachgewiesen. Bei der Ratte tritt diese Degranulation schon einige Stunden nach einer einmaligen Sulfonylharnstoffgabe ein und läßt sich auch während chronischer Verabreichung nachweisen (KRACHT und RATSCH, STROMMANN, KRACHT v. HOLT und v. HOLT, GERTS, CHRISTOPHE und BELLEN, 1956b; CREUTZFELDT, DETERING und WELTE, BÄNDER, HAUSLER und SCHOLZ, SCHOLZ und GAARENSTROOM, MOSCA sowie SANDRITTER u. Mitarb.). Ihr Maximum erreicht die Degranulation nach 3–5 tägiger Medikation, später tritt als Zeichen einer Adaptation eine mäßige, aber keineswegs völlige Regranulation ein. Dieser Zustand bleibt über viele Monate konstant. Erst nach Absetzen der Sulfonylharnstoffe stellt sich wieder im Verlaufe einiger Tage eine völlige Normierung des Granulagehaltes ein (CREUTZFELDT, DETERING und WELTE). Das Ausmaß der Degranulation und die zur Regranulation notwendige Zeit ist im großen und ganzen von der Sulfonylharnstoffdosis abhängig (BÄNDER, HAUSLER und SCHOLZ). Hypophysectomierte Ratten reagierten auf einmalige und chronische Gaben von D 860 mit einer noch stärkeren B-Zelldegranulation als normale Tiere (CREUTZFELDT, DETERING und WELTE). Daß es sich hierbei um eine spezifische Wirkung der blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffe handelt, ergibt sich aus der Tatsache, daß nicht blutzuckersenkende Sulfonylharnstoffe (em bis zwei C-Atome als R_1) nicht zu einer B-Zelldegranulation bei Ratten führen (CREUTZFELDT, DETERING und WELTE). Nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen von GUSEK und KRACHT (1953a) an den B-Zellen von Ratten, die mehrere Wochen DZ 55 und D 860 erhielten, besteht das submikroskopisch morphologische Substrat einer erhöhten Zellaktivität in einem vermehrten Vorkommen von Golgi-Apparaten, Mitochondrienvergrößerungen und erheblicher RNA-Anreicherung.

Bei anderen Species finden sich prinzipiell gleichartige Befunde. Auffällig und jedoch gewisse zeitliche Verschiebungen hinsichtlich des Eintritts der Degranulation.

RUNGE 1956b, VOLK, GOLDNER, WISENFELD und LAZARUS) Später ist sie jedoch deutlich und ist nach 8 Tagen nahezu vollständig. Diese hochgradige Degranulation bleibt dann über Wochen erhalten, es fehlt also die für die Ratte beschriebene Adaptation. Dennoch läßt sich auch zu dieser Zeit eine Blutzuckersenkung nachweisen (CREUTZFELDT, DETERING und WELTE). Kälber verhalten sich ähnlich wie Ratten nach einmaliger Gabe von D 860. Nach einer raschen Degranulation

eine Degranulation der B-Zellen beschrieben worden (STAHL und DORNER) für diese Species liegen ebenfalls elektronenmikroskopische Befunde vor, die für eine Abnahme der beim Hund sehr charakteristisch strukturierten β Granula nach einmaliger Sulfonjoharnstoffgabe sprechen (LAZY und HARTROFT). Lediglich beim Meerschweinchen soll es nicht zu einer Degranulation der B Zellen nach

noch normale B-Zellkernvolumina, während die Degranulation u. s. w. zu diesem Zeitpunkt eine Kernschwellung nachweisen konnten. Bei hypophysectomierten Ratten werden auch im chronischen Versuch trotz der üblichen B Zelldegranulation die B Zellkerne nicht größer als bei normalen Ratten (KRACHT, v HOLT und v HOLT, CREUTZFELDT, DETERING und WELTE). (Unbehandelte hypophysectomierte Ratten hatten nach KRACHT, v HOLT und v HOLT atrophische, nach CREUTZFELDT, DETERING und WELTE normal große B Zellkerne.)

Beim Kalb beschrieben PFEIFFER, STEIGERWALD, SANDRITTER u. Mitarb. (1957) sowie SANDRITTER u. Mitarb. eine signifikante B Zellkernvergrößerung

ersten Behandlungswoche mit DZ 1000 u. D 860 u. s. w.

ELDT, DETERTS und WELTZ) bei längerer Applikation
Vorbehandlung der Versuchstiere

Inseldrüse
BZ 55 wurde konnten von Mosca der ebenfalls die Colchizin
nicht bestätigt werden Mosca fand
Ratten m
daß diese
Immerhin
grenzens de

Inseldrüse
BZ 55 zu einer Inselhypertrophie (HARZT und RASCH STROGANOV) Dieser
Eindruck konnte durch quantitative Bestimmung des Inselvolumens von AN
WORTH und HAIST sowie GEPTS für BZ 55 gesichert werden Nach BZ 60 fand sich
bei normalen Ratten noch keine Inselvolumenzunahme lediglich bei sehr jungen
Ratten kam es zu einem mäßigen Anstieg des Inselvolumens der jedoch nicht
statistisch zu sichern war (CREUTZFELDT, DETERTS und WELTZ) Ein ähnliches
Verhalten fanden GEPTS, CHRISTENSE und MAIER bei Mäusen signifikante Zu
nahme des Inselvolumens nach BZ 55 bei jungen Tieren
Es scheinen hier also quantitative
sowie zu
und Ge
tomiert
zunahme
von Insel
v. HOLT und v. HOLY BALT
NAT) auch eine Azinomatose
1959 GUSEK und HARZT
Untersuchungen von GUSEK
Harz (1959b) soll es tatsächlich in der
Randzone von Ratteninseln nach Sulfonharnstoffgaben Acinarzellen geben die
einzelne Granula enthalten Außerdem kommen hier ähnlich wie bei der embrio
nalen Entwicklung undifferenzierte Zellen zur Beobachtung Die Hauptrolle bei
der Inselgewebsvermehrung dürfte jedoch die mitotische Teilung spielen — 1) —
A-B Zellrelation verändert sich auch bei langfristiger
stoffen bei ausgetragenen Ratten
WELTZ Mosca beobachtete
Versäueren der für junge Tie
läßt offen ob dieses 1) —
sulfonharnstoffbeding
II Zellvermehrung zu
Histochemische Befu
hansschen Inseln des Kaninch
somit ein empirischer Index
und RIVOLTA M
ger G
Dauer
bemer

Inseldrüse
BZ 55 zu einer Inselhypertrophie (HARZT und RASCH STROGANOV) Dieser
Eindruck konnte durch quantitative Bestimmung des Inselvolumens von AN
WORTH und HAIST sowie GEPTS für BZ 55 gesichert werden Nach BZ 60 fand sich
bei normalen Ratten noch keine Inselvolumenzunahme lediglich bei sehr jungen
Ratten kam es zu einem mäßigen Anstieg des Inselvolumens der jedoch nicht
statistisch zu sichern war (CREUTZFELDT, DETERTS und WELTZ) Ein ähnliches
Verhalten fanden GEPTS, CHRISTENSE und MAIER bei Mäusen signifikante Zu
nahme des Inselvolumens nach BZ 55 bei jungen Tieren
Es scheinen hier also quantitative
sowie zu
und Ge
tomiert
zunahme
von Insel
v. HOLT und v. HOLY BALT
NAT) auch eine Azinomatose
1959 GUSEK und HARZT
Untersuchungen von GUSEK
Harz (1959b) soll es tatsächlich in der
Randzone von Ratteninseln nach Sulfonharnstoffgaben Acinarzellen geben die
einzelne Granula enthalten Außerdem kommen hier ähnlich wie bei der embrio
nalen Entwicklung undifferenzierte Zellen zur Beobachtung Die Hauptrolle bei
der Inselgewebsvermehrung dürfte jedoch die mitotische Teilung spielen — 1) —
A-B Zellrelation verändert sich auch bei langfristiger
stoffen bei ausgetragenen Ratten
WELTZ Mosca beobachtete
Versäueren der für junge Tie
läßt offen ob dieses 1) —
sulfonharnstoffbeding
II Zellvermehrung zu
Histochemische Befu
hansschen Inseln des Kaninch
somit ein empirischer Index
und RIVOLTA M
ger G
Dauer
bemer
R Zelle
stellt so besteht doch die Möglichkeit daß im Ergebnisse von MOSCA einen

Hinweis auf eine unterschiedliche Beeinflussung der B Zellen durch Glucose als dem physiologischen Stimulans einerseits und den Sulfonylharnstoffen andererseits darstellen. Ausführliche histochemische Untersuchungen führten SANDRITTER u. Mitarb. an Kälbern und Ratten nach D 860 durch. Sie fanden eine deutlich ver-

behandelten und unbehandelten Tieren LAZARUS (1959) verglich histochemisch die Glucose 6 Phosphatase und die saure Phosphataseaktivität in den degranulierten Sulfonylharnstoff-Tiere in den

sich bei einer gleichartigen Degranulation nach Sulfonylharnstoffgaben (Chlorpropamid) eine Abnahme der Glucose 6 Phosphatase Aktivität bei ebenfalls unveränderter saurer Phosphatase. LAZARUS läßt offen, ob die Abnahme der Glucose 6 Phosphatase Aktivität in den B Zellen lediglich adaptativ bedingt ist oder den Mechanismus der Sulfonylharnstoffwirkung auf die B Zellen darstellt.

Degenerative Inselveränderungen. Aus den morphologischen B Zellveränderungen ergibt sich eindeutig, daß die Sulfonylharnstoffe „ β -zytotope“ Eigenschaften haben. Handelt es sich dabei um eine echte Stimulierung der B Zellen, so besteht zumindest theoretisch die Gefahr einer sekundären B Zelldegeneration.

schwerer kombinierter Gabe von BZ 55 und Cortison bei Ratten keinen Diabetes und keine Inseldegeneration entdecken. Lediglich KRACHT, v. HOLT und v. HOLT sahen nach BZ 55 einige hydropisch veränderte B Zellen bei Ratten und Hunden. GEPTS beschrieb bei normalen Ratten nach mehrmonatiger BZ 55 Behandlung in den Inseln das Auftreten eines aus Reticulinfasern bestehenden Netzwerkes.

GEPTS sowie CREUTZFELDT u. Reststroma des durch die Hyalinosen wurden niemals beschrieben.

gar. Sulfonylharnstoffe. Speciesunterschiede und unterschiedliche Versuchsanordnung. Dennoch muß die Frage offenbleiben, ob die vermehrte B Zellaktivität Folge einer einfachen B Zellstimulierung ist, wie sie physiologischerweise durch Glucose geschieht, oder ob die Wirkung der Sulfonylharnstoffe auf die B Zellen einem neuen Prinzip

folgt. Folgende der oben aufgeführten Befunde sprechen für die letzte Möglichkeit. Beim Kaninchen nimmt unter D 860 das B Zellzink gar nicht und die β Granulierung nicht parallel mit der Blutzuckersenkung sondern erst nach einigen Tagen ab. Die Vergrößerung der β Zellkerne läßt sich nur an der normalen nicht jedoch an hypophysektomierten Ratten und beim Kaninchen überhaupt nicht nachweisen. Beim Kaninchen kommt es während der Sulfonylharnstoffdegranulation nicht jedoch bei der Cortisondegranulation zu einer Abnahme der Glucose β Phosphatase Aktivität in den B Zellen. Weiterhin lehrt die β Granulierung während einer langfristigen Sulfonylharnstofftherapie nicht vollständig zur Norm zurück. Die B Zellen passen sich also an die Behandlung nicht an wie es zumindestens bei Ratten unter langfristiger Behandlung mit Glucose oder diabetogenen Hormonen die Regel ist sofern überhaupt eine Inselhyperplasie und keine Erschöpfungsdegeneration mit Diabetes auftritt. — Es ist aber zunächst notwendig weitere physiologische Ergebnisse zu betrachten bevor wir den Mechanismus der B Zellbeeinflussung erörtern.

β) Pankreasinsulingehalt. Der Pankreasinsulingehalt nach Gaben von Sulfonylharnstoffen wurde bei Hunden (Root 1937) Kalbern (Pfeiffer, Steigerwald, Sandritter u. Mitarb. 1957) Ratten (Dolin und Müller 1959) und Mäusen (Grodsky und Pevs) untersucht.

Root fand nach 250 mg/kg BZ 55 bei Hunden nach 34 Std. nur eine leichte nach 2 tägiger Behandlung jedoch eine hochgradige Abnahme des Pankreasinsulingehaltes (bestimmt im Mausekrampfest). Nach 14 tägiger hochdosierter BZ 55 Therapie (300 mg/kg pro Tag) war der Pankreasinsulingehalt ebenfalls hochgradig herabgesetzt. Wurden dagegen Dosen verabreicht die nicht toxisch waren und therapeutische Blutspiegel von BZ 55 erzeugten so ergab sich nach 8 wöchiger Behandlung ein normaler Pankreasinsulingehalt. Auch Stahl und Dörner fanden keinen Unterschied in der Insulinaktivität der Pankreasextrakte von längere Zeit mit BZ 55 behandelten und unbehandelten Hunden.

Ausführliche Untersuchungen wurden von Pfeiffer, Steigerwald, Sandritter u. Mitarb. (1957) an Kalbern durchgeführt. Sie fanden 14 Std. nach 100 mg/kg D 860 eine starke Abnahme des Pankreasinsulingehaltes und nach 3 Std. bereits wieder eine weitgehende Normalisierung (bestimmt am Blutzucker des Kaninchens). Dieses Verhalten ging der Abnahme der Reaktion auf SS und SH Gruppen in den B Zellen parallel (Sandritter u. Mitarb.). Die Abnahme des Insulingehaltes soll sich auch nach 8 tägiger und 4 wöchiger Dauertherapie nachweisen lassen. Allerdings bleibt der Insulingehalt bei den 8 Tage behandelten Tieren 72 Std. lang erniedrigt. Wenn man das bedenkt ist man wohl nicht berechtigt in diesen Dauerversuchen von einer sich stets wiederholenden Abnahme des Insulingehaltes zu sprechen. Denn die erhaltenen Werte dürfen nicht zu unbehandelten Kontrollen in Beziehung gesetzt werden sondern nur zu gleichfalls vorbehandelten Tieren. Geht man also vom 24 oder 48 Std. Wert aus dann ergibt sich wie bei den Hundeversuchen von Root daß der Pankreasinsulingehalt bei 7 und 14 Tage lang mit hohen Dosen D 860 behandelten Tieren dauernd niedriger ist als bei unbehandelten. Die erneute Sulfonylharnstoffzufuhr in diesem Stadium kann dann zu keiner wesentlichen Insulinausschüttung mehr führen wie sich übrigens auch aus dem Fehlen einer Blutzuckersenkung bei Pfeiffer u. Mitarb. (1957) in dieser Versuchsphase ergibt. Somit besteht letztlich eine gute Übereinstimmung zwischen den Hundeversuchen von Root und den Kalberversuchen von Pfeiffer u. Mitarb. (1957). Es ergibt sich daraus daß eine zu hoch dosierte Sulfonylharnstofftherapie die momentane Insulinreserve des Pankreas erheblich reduziert. Ob der Insulinumsatz jedoch ebenfalls herabgesetzt ist geht aus der alleinigen Betrachtung des Pankreasinsulingehaltes nicht hervor.

DULIN und MILLER bestimmten den Pankreasinsulingehalt von normalen und 11 - nach 100% reduzierten Datten (Pankreasectomie) 4 Std. nach einer Insulininjektion von 200 I.E.

SH
anz,
Std

dagegen wieder normal. Die Blutzuckersenkung ging bei den Versuchen von DULIN und MILLER der nachweisbaren Abnahme des Pankreasinsulingehaltes voraus, was mit einer gleichzeitig erhöhten Insulinsynthese zusammenhängen kann.

Schließlich sind noch die Versuche von GROPSKY und PENG an Mäusen zu erwähnen. In diesen, an einem großen Material durchgeführten Untersuchungen fand sich 2 Std. nach einmaliger Gabe von D 860 trotz starker Blutzuckersenkung keine übereinstimmende Abnahme des Pankreasinsulingehaltes, der mit einem von BERSON und YALOW (1959) entwickelten für Insulin spezifischen Immuntest bestimmt wurde. Dieses negative Ergebnis von GROPSKY und PENG besagt nicht, daß kein Insulin aus dem Pankreas abgegeben wurde, weil eine Abnahme des Insulingehaltes bei der Maus um 10-20% mit den z. Z. noch recht ungenauen Insulinbestimmungsmethoden nicht erfaßt zu werden braucht. Eine derartige Insulinmenge wurde aber vollkommen genügen, um den Blutzucker um 30 bis 40% beim normalen Tier zu senken, also eine dem Sulfonylharnstoffeffekt vergleichbare Wirkung zu erzielen. Auch bei der Ratte betrug die Abnahme des Pankreasinsulingehaltes nur etwa 25% nach 4 Std. (DULIN und MILLER). [Die

erhebliche Reduktion des Insulins (bis 80%) gesehen, während therapeutische Dosen den Pankreasinsulingehalt bei Hunden nicht beeinflussten (ROOT). Es ist daher interessant, die soeben diskutierten Befunde mit dem Verhalten der Plasma-insulinaktivität in Beziehung zu setzen.

γ) Plasma-insulinaktivität und Anastomoseversuche. Bei den Untersuchungen

der Lober gebun-

portaler Gabe von 200 I.E. Insulin

PREIFFER u. Mitarb. (1959a-c) untersuchten nun erstmals gleichzeitig die Insulinaktivität im peripheren und portalen Blut und zeigten daß bei Hunden (zumindest bei einer D 860 Dosis von 50 mg/kg) und bei Ratten (100 mg/kg) trotz Erhöhung der Insulinaktivität in der Pfortader um das 3fache die Insulinaktivität im peripheren Blut nicht ansteigt. Ihre Ergebnisse und die der anderen Autoren stehen somit einmal in guter Übereinstimmung mit den oben referierten Befunden über die Abnahme des Pankreasinsulingehaltes nach Sulfonylharnstoffgaben und werfen zum anderen auch ein Licht auf die gleich zu besprechenden Differenzen zwischen Insulin- und Sulfonylharnstoff Hypoglykämie die mit einer wesentlichen Erhöhung der Insulinaktivität in der Peripherie schwer zu vereinbaren sind. Allerdings wurden von einigen Autoren auch im peripheren Blut erheblich erhöhte Plasmainsulinaktivitäten bei Ratten nach D 860 (KRACHT KROVER v. HOLT und v. HOLT 1957) und BZ 55 (v. HOLT v. HOLT KRACHT KROVER und KLEINAU) sowie bei Hunden nach BZ 65 (R. CANDELA und R. CANDELA) mit Hilfe der Diaphragmamethode beschrieben. Dieser Plasmainsulinanstieg fehlte nach BZ 55 wenn die Ratten 3 Monate täglich mit BZ 55 vorbehandelt worden waren (v. HOLT v. HOLT KRACHT KROVER und KLEINAU) — STUHLFAUTH u. Mitarb. fanden nach Periston Durchstromung des isolierten Hundepankreas den Insulingehalt des Perfusates erhöht wenn BZ 55 zugesetzt wurde.

Ein indirekter Beweis für eine erhöhte Insulinaktivität im Pfortaderblut wurde durch die Anastomosenversuche von POZZA GALASSINO und FOA erbracht. Die Verbindung der Vena pankreatoduodenalis eines mit BZ 55 behandelten Spenderhundes mit einem unbehandelten Empfängerhund führte zu Blutzuckersenkung bei beiden Hunden obwohl der Blutsulfonylmidspiegel beim Empfängerhund nur 2 mg % betrug. Eine Verbindung mit der Vena mesenterica des Spenderhundes hatte dagegen keine Blutzuckersenkung beim Empfänger zur Folge. Der blutzuckersenkende Faktor kam somit aus der Pankreasvene.

d) Wirkung auf verschiedene durch Insulin beeinflusste Stoffwechselgrößen. Es wurden zahlreiche Untersuchungen angestellt um zu klären ob die Blutzuckersenkung nach Gabe von Sulfonylharnstoffen am intakten Organismus von gleichen Veränderungen im Stoffwechsel begleitet ist wie die Insulinhypoglykämie. Dabei wurden sowohl Übereinstimmungen als auch Differenzen gefunden die dann als Argument für oder gegen eine Insulinsekretionsstimulierung benutzt wurden. Gegen eine solche Argumentation muß eingewandt werden daß eine periphere (subcutane oder intravenöse) Injektion oder auch Infusion von Insulin nicht ohne weiteres mit einer intraportalen Insulininjektion oder Infusion verglichen werden kann. Diese Überlegung und somit die Diskussion um eine Insulinsekretionsstimulierung durch die Sulfonylharnstoffe bei der ja das Insulin auf dem physiologischen Weg direkt in die Pfortader gelangt hat das Interesse vieler Stoffwechselforscher wieder auf dieses wichtige Problem gelenkt und damit die Forschung über die bis heute nicht ganz geklärte Wirkungsweise des Insulins im Leberstoffwechsel beträchtlich angeregt. Besonderes Augenmerk wurde auch auf die Geschwindigkeit der Insulinapplikation gerichtet da zu entnehmen ist daß die Insulinabgabe aus den B Zellen bei einer medikamentösen Stimulierung nicht abrupt vor sich geht sondern sich über einen gewissen Zeitraum erstreckt. Stoffwechselveränderungen die durch rasche intravenöse oder intraportale Insulininjektion erzielt werden sollten daher stets mit dem Effekt einer langsamen Infusion von Insulin verglichen werden. Bei Beachtung dieser Punkte lassen sich manche scheinbar widersprüchlichen Befunde verschiedener Arbeitsgruppen erklären.

Eine Zunahme der arterio-venösen Blutzuckerdifferenz wie sie für die periphere Insulinwirkung charakteristisch ist wurde von MADISON und UNGER

(1958) beim intakten Hund beobachtet FRAWLEY u Mitarb (1959) sahen dagegen innerhalb der Phase des akuten Blutzuckerabfalls also 30 min nach i v Injektion von D 860, keine Zeichen einer peripheren Glucoseutilisation sondern eine Umkehr der arterio venösen Blutzuckerdifferenz, obwohl sie an Hunden mit portocavaler Anastomose arbeiteten Nur bei hepatektomierten Tieren war eine eindeutige Zunahme der arterio venösen Blutzuckerdifferenz, also eine verstärkte periphere Glucoseutilisation nach D 860 zu beobachten Demnach kommt der Leber eine entscheidende, zumindest modifizierende Rolle im Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe zu

Fähigkeit der Leber, die Glucoseprodukt Glucosetoleranz durch einmalige oder c kann somit keine klare Antwort auf die stoffwirkung geben Sie soll daher nicht in diesem Zusammenhang besprochen werden (vgl S 82)

SCHAMBYE 1958) Unter Basisbedingungen beobachtet man einen exponentiellen Verlauf der Blutzuckerabnahme, also die periphere Glucoseassimilation gesteigert, so kommt es zum gesteigerten Nachstrom nichtmarkierter Leberglycose Daher nimmt momentan die spezifische Aktivität der Plasmaglycose mit großer Geschwindigkeit ab, es entsteht ein deutlicher Abwärtsknick in der Kurve Wird jedoch der Zustrom (nichtmarkierter) spezifischen Aktivität aus dem Verhalten der blutzuckersenkenden

Blutzuckerabfall mit einer Glucoseaufnahme oder einer Drosselung der Glucoseabgabe seitens der Leber gedeutet werden muß (s S 93) Lediglich v Holt und v Holt (1958b) errechneten aus ihren Versuchen an Ratten eine gesteigerte Glucoseaufnahme in der Peripherie Dennoch betonen gerade diese Autoren daß es auch nach Insulin bei langsamer peripherer oder intraportaler Zufuhr nicht zu einer gesteigerten peripheren Glucoseutilisation kommt (v Holt, Nolte und 1958a) sowie de Bodo u Mitarb en nach Insulin zu einer peripheren

Zusammenfassung

stoffgaben in der Skelettmuskulatur sollen übergangen werden, da eine Glykogenzunahme hier auch nach Insulin inkonstant ist. Während nun subcutane und intravenöse (also intraportale) Insulingaben bei der Ratte regelmäßig eine signifikante Zunahme des Diaphragmaglykogens verursachen (DULIN und JOHNSON, CREFTZELDT und SUTTERLE) fehlt dieser Effekt nach einer Sulfonylharnstoffgabe (V. HOLT u. HOLT und KROGER 1976, CREFTZELDT und SUTTERLE, DULIN und JOHNSON). Spezifischer durften sie mit ^{14}C -markierter Glucose durchgeführten Untersuchungen sein. Ihre Ergebnisse sind zwar nicht ganz einheitlich, was jedoch an der Versuchsanordnung und der applizierten Dosis liegen kann. So fanden ASHMORE u. Mitarb. (1974) keinen Anstieg der ^{14}C -Aktivität in der Skelettmuskulatur von Ratten nach D 860. Nach MILLER, KRAHF und VANDERBROEK ist nach D 860 ein vermehrter Einbau von ^{14}C ins Muskelglykogen der Ratte nur bei Gabe von ausreichend aktiver ^{14}C -Glucose nachweisbar. Gleichzeitig fanden MILLER u. Mitarb. in der Ausatemluft einen Anstieg des ^{14}C - O_2 als Zeichen gesteigerter Glucoseoxydation. Auch V. HOLT und HOLT (1975a, b, c) wie auch in ihren Untersuchungen mit BZ 55 einen Anstieg der ^{14}C -Aktivität im Muskelglykogen nach der noch 10 Std. nach dem Medikament nachweisbar war bei 12monatiger Diuretherapie, jedoch fehlte selbst wenn die Tiere 4 Tage unternährt blieben.

BREYSLER und FRIEDL untersuchten das Verhalten des Glykogengehaltes im Rücken Fett der fastenden Ratte, die nach Insulingaben stark ansteigt und fanden nach D 860 keine Veränderung. Lediglich bei gefütterten Ratten nahm das Glykogen im Fettgewebe zu. Auch KATZU und MONVICK (1964) sahen in einem mittleren Dosisbereich nach BZ 55 bei Hungerratten in der Auffütterungsphase eine für die Insulinwirkung charakteristische Zunahme des Glykogens im Nieren- und Nebenhodenfett der Ratte. Ein vermehrter Einbau von ^{14}C -aus markierter Glucose in die Fettsäuren des peripheren Fettgewebes ließ sich bei Ratten unter D 860 nicht nachweisen (ASHMORE u. Mitarb.). Die Lipogenese aus ^{14}C -Glucose wurde bei Mäusen durch BZ 55 sogar gehemmt (PRODHOM und PLATTNER 1974, 1979). BLOK, LINDEN und ØBERVALY verglichen die Wirkung von Insulin und BZ 55 auf den Glucosegehalt des Kammerwassers von Kaninchen und fanden trotz gleicher Wirkung auf den Blutzucker nur nach Insulin, nicht jedoch nach BZ 55 eine Abnahme des Zuckergehaltes im Kammerwasser.

Als typischer Begleiteffekt der Insulinhypoglykämie wird der Abfall des anorganischen Phosphors im Plasma als Folge der peripheren Glucoseutilisation gedeutet (SOKAL, LEVINE und HEISTER, NICHOLS), während der Abfall des Kaliums zumindest teilweise hepatisch bedingt ist. Auch das Absinken des Aminosäurestickstoffs gilt im wesentlichen als peripherer Insulinseffekt. MONVICK und BIERBOEHL fanden bei 14 Gaben von Sulfonylharnstoffen bei Hunden einen ausgeprägten Abfall des Serumkaliums, dagegen nur einen kurzfristigen Abfall des Serumphosphors, der anschließend wieder anstieg. Bei oraler Gabe von Sulfonylharnstoffen zeigten die Hunde nur einen Abfall des Aminosäurestickstoffs, während das Serumkalium unverändert blieb und der Serumphosphor anstieg (MONVICK, CZYZAK und BIERBOEHL). Der ausgeprägte Effekt auf Phosphor und Kalium wird auf eine ungenügende periphere Wirkung des aus den B-Zellen freigesetzten Insulins gedeutet, wobei eine Phosphorsfreisetzung aus der Leber zusätzlich möglich ist. Der Abfall des Aminosäurestickstoffs kommt auf einer direkten Beeinflussung des Aminosäurestoffwechsels beruhen, weil es nach D 860 bei pankreatischen und alloxandriethischen Hunden ohne gleichzeitige Blutzuckersenkung ebenfalls zu einem Abfall des Aminosäurestickstoffs kommt (MONVICK, BIERBOEHL und CZYZAK).

GALASSINO u. Mitarb. (1978) untersuchten das Verhalten der Milchsäure und Brenztraubensäure im Blut von Hunden nach Gabe von Sulfonylharnstoffen und Insulin und stellten signifikante Differenzen fest. Während Insulin bei peripherer

und portaler Injektion Lactat und Pyruvat erhöht kommt es trotz gleicher Blutzuckersenkung nach i.v. Injektion von Sulfonylharnstoffen zu einem Abfall des Pyruvats und Lactats. Der Kaliumabfall ist nach Insulingabe ausgeprägt nach Sulfonylharnstoffgabe nur angedeutet oder fehlt. Das gleiche gilt für die Injektion von Chlorpropamid (FOA u. Mitarb. 1959) und Metahexamid (GALANSINO u. Mitarb. 1959). Die Arbeitsgruppe schließt aus ihren Untersuchungen auf einen spezifischen Effekt der Sulfonylharnstoffe auf die Leber, der dem Insulin (auch wenn es langsam intraportal infundiert wird) nicht eigen ist, jedoch nur beim Vorhandensein funktionstüchtiger B-Zellen eintritt.

Bei Meerschweinchen ließen sich nach 1, 2 und 3 Std. keine signifikanten Unterschiede im Verhalten von Lactat, Pyruvat und α -Ketoglutarat nach subcutaner Injektion von Insulin oder D 860 nachweisen (ANDREU, KERN, SOLING und CREUTZFELDT).

Wie schon am Anfang dieses Abschnittes gesagt wurde, dürfen die nur geringfügigen oder teilweise fehlenden peripheren Effekte während der Sulfonylharnstoffhypoglykämie nicht ohne weiteres als Argument gegen eine Insulinsekretionsstimulierung verwendet werden, weil die tatsächlich in die Peripherie gelangenden Insulinmengen relativ klein sein können. MADISON und UNGER (1958a) zeigten, daß die intraportale Insulininjektion gemessen an der peripheren α -Differenz wesentlich weniger wirksam ist als die intravenöse. V. HOLT, NOLTE und V. HOLT (1959) vermißten bei langsamer portaler und peripherer Infusion von Insulin überhaupt einen Einbruch von ^{14}C -Glucose in das Muskelglykogen, obwohl der Blutzucker in gleicher Weise wie bei rascher Injektion abfiel, bei der es sowohl auf dem portalen wie auf dem peripheren Weg zu einer ^{14}C -Aktivitätszunahme im Muskelglykogen kam.

Argumentiert man in dieser Weise, muß man logischerweise die teilweise sehr hohen Insulinaktivitäten, die im Venenblut nach Sulfonylharnstoffgaben gefunden wurden (vgl. S. 78), in Zweifel ziehen.

Für unsere weitere Betrachtung ist jedenfalls von Bedeutung, daß periphere Stoffwechselleistungen selbst am normalen Tier die Sulfonylharnstoffhypoglykämie nur sehr unbefriedigend zu erklären vermögen. Es ist vielmehr wahrscheinlicher, daß ihr Entstehungsort im wesentlichen in der Leber liegt. Dabei kann es sich freilich unter Umständen um reine Insulineffekte auf die Leber handeln (s. S. 94).

e) Glucosetoleranz. Wie schon oben erwähnt (s. S. 80), ist die Glucosetoleranz nur bedingt für die Deutung des Wirkungsmechanismus zu verwenden. Ihr Verhalten interessiert aber im Hinblick auf eine mögliche Erschöpfung des B-Zellsystems durch die Sulfonylharnstoffe. Immerhin fanden BELLENS u. Mitarb. (1956, 1958) bei Ratten und Hunden nach BZ 55 eine verstärkte Assimilation von i.v. injizierter Glucose. Es handelt sich hierbei jedoch nur um einen vorübergehenden Effekt, weil 2 Std. nach BZ 55 die Glucoseassimilation des Hundes bereits herabgesetzt ist (CHRISTOPHE und CONARD). Auch wiederholte Gaben von BZ 55 reduzieren die Glucoseassimilation von Ratten (DE MEUTTER u. Mitarb. 1956, CONARD u. Mitarb. 1957). Die Autoren schließen hieraus auf eine herabgesetzte Insulinreserve im Pankreas nach einer oder bei wiederholter Sulfonylharnstoffgabe, da der Glucoseassimilationskoeffizient ein Maßstab für die Insulinaktivität sei (CONARD 1955). Im gleichen Sinne sprechen die Befunde von BRATY u. Mitarb. (1959), die während akuter Überzuckerung bei Ratten einen Blutzuckerseffekt des D 860 vermißten. Auch die Abnahme der oralen Glucosetoleranz bei monatelang mit BZ 55 behandelten normalen Ratten und Hunden (V. HOLT, KRACHT, KROGER und V. HOLT 1956, LEDERER und DE MEYER), der intraportalen Glucosetoleranz bei monatelang mit D 860 behandelten teilpankreatomierten Ratten (CREUTZFELDT und GEGINAT) sowie der intravenösen Glucose

toleranz von monatelang mit D 860 behandelten normalen und alloxangeschädigten aber nicht manifest diabetischen Ratten (LAZAROW und TREIBEROS) läßt sich ähnlich deuten. Alle diese Untersuchungsergebnisse besagen aber noch nicht daß es bei langfristiger Verabreichung der sulfoniharnstoffe zu einer Erschöpfung des Inselsystems kommt was bei einer β cytotropen Substanz immerhin befürchtet werden könnte. Die Herabsetzung der Glucosetoleranz ist nämlich nicht progredient sondern bleibt auch bei Fortsetzung der Dauertherapie auf einem gleichen Niveau stehen. Ihr Ausmaß ist lediglich abhängig von der verabreichten Sulfoniharnstoffdosis (LAZAROW und TREIBEROS). Von vornherein latent diabetische teilpankreatektomierte Ratten wurden nicht manifest diabetisch (CREUTZFELDT und GEORVAT). Auch bei alloxanbehandelten Ratten ohne manifesten Diabetes kam es nicht zur Manifestation eines Diabetes und bei bereits diabetischen Tieren kam es mit und ohne D 860 Behandlung in gleicher Häufigkeit zur Spontanremission des Alloxandabetes (LAZAROW und TREIBEROS). Diesen an zahlreichen Ratten gemachten Erfahrungen steht jedoch eine Beobachtung von MONTIAR (1957) gegenüber der bei einem mit Alloxan vorbehandelten Hund durch BZ 55 einen Diabetes erzeugen konnte. Hierher gehören ferner die Beobachtungen von v. HOLT und v. HOLT (1958) daß monatelang mit BZ 55 behandelte normale Ratten in einer Zwangsfütterungsperiode bei fortgesetzter BZ 55 Zufuhr im Gegensatz zu zwangsfütterten Kontrolltieren starke Glucosurien entwickelten.

Daß aus den mitgeteilten Befunden über eine herabgesetzte Glucosetoleranz nicht sicher auf eine β Zellererschöpfung geschlossen werden kann ergibt sich auch aus der Tatsache daß trotz einer Abnahme der Glucosetoleranz bei chronisch mit D 860 behandelten teilpankreatektomierten Ratten der blutzuckersenkende Effekt der Substanz noch deutlich nachzuweisen war er hatte lediglich gering abgenommen (CREUTZFELDT und GEORVAT).

Von wesentlicher Bedeutung dürfte jedoch eine unterschiedliche Empfindlichkeit des β Zellsystems sein. Nur so lassen sich einige widersprechende Versuchsergebnisse erklären. Zum Beispiel fielen STEWART sowie BAYDER, HALBERG und SCHOLZ, CREUTZFELDT, DIETZKE und WELTE bei normalen Kaninchen, Ratten und Hunden eine unveränderte orale Glucosetoleranz selbst nach monatelanger Behandlung mit sulfoniharnstoffen. SCHULER und GABREYSTROOM sahen bei einem ihrer Rattenstämme nach chronischer Applikation von BZ 55 lediglich ein leichtes Ansteigen der Blutzuckerwerte dagegen bei einem anderen offenbar sehr empfindlichen Stamm bei gleicher Versuchsanordnung von der 1. Woche an das Auftreten diabetischer Blutzuckerwerte mit Glucosurie. Auf diese Beobachtungen von SCHULER und GABREYSTROOM wird eingegangen sein.

c) Mechanismus der β -Zellbeeinflussung. Nach den soeben erörterten Befunden kann an einer Beeinflussung des β Zellsystems mit konsekutiver Insulinabgabe durch die sulfoniharnstoffe nicht gezweifelt werden. Wie hat man sich jedoch diesen Vorgang vorzustellen? Erst wird einfach die Ansicht vertreten daß die sulfoniharnstoffe die β Zellen stimulieren wobei offenbleibt worin diese Stimulation besteht. Offensichtlich wird ein dem physiologischen Insulinsekretionsreiz gleichartiger Vorgang angenommen. Hierzu ist zunächst zu sagen daß wir über die Physiologie der Insulinsekretion noch recht mangelhafte Kenntnisse haben (vgl. die Übersichten von LAZAROW 1957 und MALKIN 1957). Man weiß lediglich daß der Blutglucosespiegel selbst die Insulinsekretion steuert (GRAFE und MEYTHALER, ANDERSON und LONG FORD Mitarb. 1953) wobei es zur Mobilisierung der in den Granula wahrscheinlich als Zinkkomplex gestapelten Insulindepots kommt.

Immerhin stehen zur Zeit verschiedene Hypothesen über die Wirkung der Sulfonylharnstoffe auf die B Zellen zur Diskussion. PFEIFFER, STEIGERWALD SAND RITTER u. Mitarb. (1957) neigen der Ansicht zu, daß die Sulfonylharnstoffe eine Ausschüttung des ständig in gewisser Menge in den B Zellen vorhandenen körnigen Insulins bewirken, worauf erst sekundär eine Mobilisierung des in den Granula gespeicherten Insulins folgt. Die Wirkung der Sulfonylharnstoffkonzentration ist rhythmisch bei einer erneuten Gabe. Es gibt keinen Anhalt für die Annahme, daß kein Anhalt für die Annahme, nicht sowieso frei durch die B Zellmembran penetriert.

MOHNIKE (1957) nimmt eine Steigerung der Insulinabgabe unter der Ein-

lichen Schluß, der durch die von den Autoren gefundene Beeinflussung zahlreicher Enzymreaktionen *in vitro* und *in vivo* begründet erscheint, kommen WALLENFELS, SUMM und CREUTZFELDT. Sie nehmen an, daß in den Grenzen seiner spezifischen

CREUTZFELDT und SUMM in der Leber von Ratten und Menschen gefundene Aktivierung des Malatenzyms eine Rolle spielen, besonders, wenn die gleiche Aktivierung auch in den B Zellen stattfindet. Ob damit aber ein der Fall ist, ob damit aber ein der Fall ist, muß offenbleiben. Der Widerspruchlos erscheinen, wie oben ausführlich erörtert wurde.

Interesse verdient sodann eine neuere Beobachtung von WALLENFELS, BURCHARD und SUND, daß BZ 55 *in vitro* in hohen Konzentrationen Insulinzinkkomplexe zu spalten vermag (vgl. S. 65). Theoretisch wurde sich nämlich auf

mehr stapelfähige, aber an bestimmten Wirkorten (Leber) produzierte Verbindung entsteht. Diese Hypothese entstand unter dem Eindruck der verschiedenen betroffenen Effekte und der mangelnden allein mit der peripheren

appliziertem Insulin erklären können STRAUZENBERG und HALLER (1959) entwickelten ähnliche Gedankengänge und nehmen eine Komplexbildung zwischen Insulin und Sulfonylharnstoff an, die zu einer Veränderung der Insulinwirkung führe — Für derartige Überlegungen spricht die Tatsache, daß bis heute nicht sicher nachgewiesen werden konnte, daß der Insulinfreisetzung aus den β -Zellen auch eine gesteigerte Produktion folgt, also ein dauernd gesteigerter Insulin turnover stattfindet. Die Untersuchungen von BANDER und SCHOLZ nach denen ^{35}S -markiertes Cystein unter D $_{860}$ nicht vermehrt ins endogene Insulin eingebaut wird, ergeben keinen Anhalt für einen erhöhten Insulinumsatz. Auch fehlte eine erhöhte Insulinaktivität im Plasma bei längerer Behandlung von Ratten mit Sulfonylharnstoffen (V. HOLT, V. HOLT, KRACHT, KROGER und KUNZ) obwohl die β -Zellen morphologisch die Zeichen erhöhter Aktivität zeigten.

BANDER (1957, 1959b) sowie HASSELBLATT und BLEIDAT diskutieren eine Sensibilisierung der glucoseempfindlichen Rezeptoren der β -Zellen durch die Sulfonylharnstoffe als Mechanismus der Insulinfreisetzung, wodurch es bereits bei normalen Blutzuckerswerten zu einer Insulinsekretion komme. Damit erklärte sich, daß der Blutzuckerspiegel nur auf ein bestimmtes Niveau gesenkt wird, obwohl die β -Zellen noch genügend Insulin enthalten, um 7 B den Blutzuckeranstieg nach einer Glucosebelastung mit normaler Geschwindigkeit auszugleichen. Mit dieser Vorstellung wird jedoch außer Acht gelassen, daß im Augenblick der von HASSELBLATT und BLEIDAT durchgeführten Glucosebelastung noch genügend Insulin infolge der vorherigen Insulinmobilisierung zur Verwertung der injizierten Glucose vorhanden ist. Außerdem steigt der Blutzuckerspiegel beim gesunden Versuchstier schon wenige Stunden nach Sulfonylharnstoffgaben wieder an. Es bestehen also bei Diabetikern (human), normalen Tiere trotz hoher Sulfonylharnstoffplasmaspiegel keineswegs dauernd erniedrigte Nuchternblutzuckerwerte und mehr kommt es jeden Tag bei erneuter Gabe zu einer erneuten vorübergehenden Blutzuckersenkung. PEFFER, STEINERWALD, SANDRITTER u. Mitarb. (1957) hatten daraus geschlossen, daß die Entstehende bei der Wirkung der Sulfonylharnstoffe auf die β -Zellen der Anstieg der Plasmakonzentration und nicht der absolute Plasmaspiegel ist. Inwieweit beim menschlichen Diabetes mellitus ins besondere bei den auf die Sulfonylharnstofftherapie ansprechenden Patienten andere Verhältnisse vorliegen, die eine herabgesetzte Wirkung der Sulfonylharnstoffwirkung erschweren, soll später erörtert werden (vgl. S. 137).

Interessant ist die von HASSELBLATT und SCHUSTER mitgeteilte Beobachtung, daß die Blutzuckersenkung der Sulfonylharnstoffe durch Megaphen und Veronal signifikant abgeschwächt wird, während die Insulinwirkung unbeeinflusst bleibt. Als Erklärung dieses Phänomen nehmen die Autoren an, daß Veronal und Megaphen die Reaktionsbereitschaft der β -Zellen herabsetzen. Gleichzeitig konnte aber eine gestörte Glucosephosphorylierung in extrapankreatischen Geweben, besonders in der Leber, (im Folgenden) beim Megaphen allein führt schon zu Hyperglykämien und beeinträchtigt die Glucosetoleranz. Auch unter einer Chloralosenarkose, die beim Kaninchen hyperglykämisch wirkt, ist der blutzucker senkende Effekt von D $_{860}$ aufgehoben, während Insulin nach wie vor den Blutzucker erniedrigt (KONIG). Ein direkter Einfluß auf das Pankreas im Sinne einer Narkose der β -Zellen, läßt sich vielleicht aus der Tatsache ablesen, daß sowohl eine Vorbehandlung mit Veronal (MAERTENS) als auch mit Megaphen (SANDERS und STEINERWALD) die β -Zellen zumindest teilweise vor der deletären Wirkung einer Alloxaninjektion schützt (es tritt also bei unbehandelten Tieren seltener ein Alloxan diabetes auf).

Wichtig ist natürlich die Frage, ob die β -Zellbeeinflussung auf einem physiologischen oder unphysiologischen Wege vor sich geht, wofür hier erst die Möglich-

keit einer
abhängt
daß die
fonylharnstoffgaben abnimmt nach Cortisonbehandlung jedoch unverändert bleibt Dieser Befund spricht für einen differentiellen Einfluß von Hyperglykämie und Sulfonylharnstoffen auf die β Zellen der jedoch noch nicht in den Bereich des Pathologischen gehören muß Als durchaus unphysiologisch wäre dagegen der Mechanismus zu betrachten den FRANKEL und LONAR diskutieren Sie halten auf Grund ihrer in vitro Experimente an Nierenschnitten eine lokalisierte histotoxische Anoxie in den β Zellen als Ursache der Insulinfreisetzung für möglich (s. S. 66) Tatsächliche Befunde am Inselsystem zugunsten dieser Vorstellung fehlen Immerhin kennen wir in den verschiedenen β Zellgiften wie dem Alloxan und dem Dithizon Substanzen die genauso als „ β cytotrop“ angesprochen werden müssen wie die Sulfonylharnstoffe Theoretisch lassen sich daher Sulfonylharnstoffderivate denken die nicht nur Insulin aus den β Zellen mobilisieren (wie es das Alloxan ja auch in der ersten Phase seiner Wirkung tut) sondern zusätzlich die Funktion der β Zellen beeinträchtigen und schließlich zum Untergang von β Zellen führen Beim D 860 und BZ 55 scheint das nur unter extremen Bedin

um so bemerkenswerter als bekannt ist daß eine Vorbehandlung von Mäusen mit Glucose (MASKE WOLFF und STAMPFL) und Adrenalin (MASKE STAMPFL und
etesfrequenz nach Alloxan
daß Alloxan die β
Vorbehandlung als
zu hat die β Zell
einen Schutzeffekt auf die
ßen Versuchsserien nach
 β Zellen MOSINGER und
weisen, daß eine einmalige Gabe von BZ 55 2–6 Std vor einer Alloxaninjektion bei Mäusen und Ratten die diabetogene Wirkung des Alloxans (gemessen an der

Zahl der diabetischen Tiere und der Schwere des Diabetes) erheblich steigern. Hieraus ergibt sich, daß die Sulfonylharnstoffe anders als Glucose auf die β Zellen einwirken und ihre β -cytotrope Eigenschaft auch mit der cytotoxischen Wirkung des Alloxan sogar schwächt. Allerdings ist noch einschränkend hier anzumerken, daß FISTEN u. MITTICH im Gegensatz zu KIMURA und SEARLY sowie MOSINGER und BRAUN die diabetogene Alloxanwirkung bei Ratten durch Sulfonylharnstoffe nicht gesteigert, sondern abgeschwächt fanden. Weitere Untersuchungen sind daher zunächst angezeigt.

Will man aus den hier zusammengestellten Daten eine Verbindung zur Frage der Art der β Zellbeeinflussung durch die Sulfonylharnstoffe herstellen, so wird man den Schluß ziehen dürfen, daß ein Effekt auf den Stoffwechsel der β Zellen selbst am meisten Wahrscheinlichkeit hat und daß stärker wirksame Sulfonylharnstoffe (z. B. Chlorpropamid und Mithrezamid) mit Zurückhaltung betrachtet werden müssen, da sie automatisch den β Cytotoxinen nahestehen.

3. Die Rolle anderer endokriner Organe

Die Entfernung der Nebennieren und der Hypophyse bzw. die Zufuhr von Hypophysenvorderlappenextrakten und von Hormonen der Nebenniere und der Schilddrüse führen zu interessanten Modifikationen der Sulfonylharnstoffwirkung.

a) Schilddrüse. Wie auf S. 54 auszuführen wurde, lassen sich bei hohen Dosen von Sulfonylharnstoffen und zwar mit D 560 eindeutiger als mit D 460, Schilddrüsenveränderungen wie bei einem mangelhaften Thyrostatikum nachweisen. Diese teilweise geringen Veränderungen treten jedoch sehr langsam auf eine Hemmung der Schilddrüsenfunktion kann daher nicht Ursache der raschen Blutzuckersenkung nach Sulfonylharnstoffen, die man eine interessante Beziehung zwischen Schilddrüse und Sulfonylharnstoffwirkung ergäbe sich jedoch aus der Beobachtung von HANZELMATT und BASTIAN, daß die Vorbehandlung mit Thyroxin bei Mäusen die Empfindlichkeit gegenüber D 560 (gemessen am hypoglykämischen Schock) um das 20fache erhöht, während die Empfindlichkeit gegen Insulin nur um das 1,67fache durch Thyroxin verstärkt wird. Dieser Befund konnte für normale Ratten bestätigt werden (KATZ, FRIEDL und FISTER 1979). Gleiche D 560 Dosen waren signifikant stärker blutzuckerwirksam nach 3tägiger Vorbehandlung mit Thyroxin oder T 4. D 560 Dosen, die bei unvorbehandelten Tieren den Blutzucker kaum senkten, waren nach Thyroxinverabfolgung hoch wirksam, während der Insulineffekt nicht verstärkt wurde. Merkantiligerweise fehlte die Sensibilisierung gegen D 560 durch die Thyroxin- und T 4 Behandlung jedoch bei hypophysectomierten Ratten.

Eine befriedigende Erklärung für die Beobachtung fehlt bisher. Wenn die Glykogenarmut der Leber nach Thyroxinverabfolgung oder eine veränderte Ansprechbarkeit der peripheren Gewebe eine wesentliche Rolle spielt, ist nicht einzusehen, daß die Insulinhypoglykämie nicht auch verstärkt wird. Für einen wesentlich erhöhten Insulingehalt des Pankreas unter Thyroxingaben, der von HANZELMATT und BASTIAN diskutiert wird, fehlt jeder Anhaltspunkt. Es ist sogar das Gegenteil zu erwarten. Man muß entweder annehmen, daß die Thyroxinvorbehandlung den Funktionszustand der β Zellen nicht ändert, so daß sie stärker auf die Sulfonylharnstoffe mit einer Insulinausschüttung reagieren, oder daß das Thyroxin den Leberstoffwechsel derart beeinflußt, daß die Sulfonylharnstoffe ihren hypoglykämischen Effekt auf die Leber wirksamer entfalten können. Da alloxandiabetische Ratten, die auf D 560 Gaben weder mit einer Blutzuckersenkung noch einem Rückgang der Glucosurie reagierten, hatten auch nach einer Vorbehandlung mit Thyroxin keine Blutzuckersenkung auf D 560 zeigten sowie bei längerer kombinierter Gabe von D 560 und Thyroxin eine unveränderte Glucosurie aufwiesen.

(CREUTZFELDT und FINKEP 1953) liegt eine Beeinflussung der B Zellfunktion näher. Im gleichen Sinne spricht daß bei gleichzeitigen Vorliegen von Diabetes und Hyperthyreose beim Menschen die Behandlungsmethoden mit Sulfonharnstoffen schlechter sind als bei euthyreoten Patienten (vgl. S. 103). — Wir können im Augenblick also lediglich registrieren, daß das Sekretin-hormon die Sulfonharnstoffwirkung beim normalen Tier im Gegensatz zur Insulinwirkung wesentlich modifiziert.

β) Nebennieren: Adrenaletomierte Tiere zeigten gegenüber normalen Tieren genau wie nach Insulin eine wesentlich verstärkte Blutzuckersenkung nach Sulfonharnstoffgaben. Dies gilt für Ratten (v. HOLT v. HOLT und KRONER 1956; BANDER und SCHOLZ; DULIN, MOFFET und NEZAMIS; HORTSAS und PENHOS; COX, HENLEY und WILLIAMS; HORTSAS u. Mitarb. 1957a) Hunde (HORTSAS und PENHOS; HORTSAS u. Mitarb. 1957a) Katzen (GORDON, BRUCE und LUKENS) und Kroten (HORTSAS u. Mitarb. 1957a). Der Blutzucker fällt schon bei sehr kleinen Dosen kontinuierlich bis zum Tode ab, weil die durch Sulfonharnstoffe bewirkte adrenerge Gegenregulation fehlt (S. 56f.). Die entscheidende Rolle spielt

kraftige Blutzuckersenkung ausreicht. Die Befunde lassen also lediglich den Schluß zu, daß die Sulfonylharnstoffe einen spezifischen dem Insulin nicht eigenen Effekt auf den Leberstoffwechsel haben. Er ist nicht an das Vorhandensein eines funktionierenden B-Zell-systems gebunden, weil HENRY KIM und HALL bei alloxandiabetischen Ratten, die vorher auf D 860 Gabe keine Leberglykogenzunahme zeigten, nach einer Vorbehandlung mit Insulin unter D 860 einen signifikanten Anstieg des Leberglykogens beobachteten, ohne daß der Blutzucker gleichzeitig abfiel. BERGMAN und HEIBI fanden bei schwer alloxandiabetischen Kaninchen nach BZ 55 keine Veränderung von Blutzucker und Leberglykogengehalt. Beim mittelschweren Alloxandiabetes stieg jedoch zusammen mit dem Blutzuckerabfall der Leberglykogengehalt wie bei normalen Kaninchen an.

Die Erklärung der Leberglykogenzunahme als Hemmung der Glykogenolyse ist unbefriedigend, weil eine solche *in vitro* umstritten ist bzw. erst bei hohen Sulfonylharnstoffkonzentrationen eintritt (s. S. 63) und die Glucagonhyperglykämie *in vivo* nicht signifikant durch Sulfonylharnstoffgaben reduziert wird (s. S. 72). Eine Hemmung der Glucose 6 Phosphatase kann ebenfalls nicht ursächlich beteiligt sein, da sie sich *in vivo* erst 5 Std. nach einer Sulfonylharnstoffgabe nachweisen läßt, also lange nach dem Eintritt der Blutzuckersenkung und der Leberglykogenzunahme (s. S. 63). Außerdem mußte eine Hemmung der Glykogenolyse auf die Dauer zu einer pathologischen Glykogenspeicherung wie bei der Gierkeschen Krankheit führen. Das ist jedoch nicht der Fall. Bei langfristig mit Sulfonylharnstoffen behandelten Tieren fanden sich normale oder nur leicht erhöhte Leberglykogenwerte (BANDER und SCHOLZ, CREUTZFELDT und SÜTTERLE, ROOT 1957b, CLARKE und SENNAN). Immerhin spricht die Tatsache einer verlängerten Aufrechterhaltung im Fastenzustand unter

Befund der übrigens bei
sowie die verminderte Thyroxin Glykogenolyse (PERRINI und RIZZI, HÄLDOR und PODATSA 1959a) unter Sulfonylharnstoffen für eine gewisse Fixation der Leberglykogenbestände. Nach HÄLDOR und PODATSA (1959b) ist auch die postmortale Glykogenolyse in der Leber bei D 860 behandelten Ratten gegenüber Kontrollen verzögert.

das Insulin die Verwertung des Zuckers in der Leberphase total gesteigert ist, also nicht die Zuckerutilisation in der Studien mit ^{14}C markierter Glucose eine kleine

Sulfonyl
war spielt
utane In

jektion (MILLER, KRAKE und VANDERBROOK, ASHMORE u. Mitarb. 1955) als auch die iv- und intraportale Injektion sowie die intraportale langsame Infusion (V. HOLT u. Mitarb. 1959) von Insulin die spezifische Aktivität des Leberglykogens gegenüber Kontrollen unbeeinflusst ließen.

Außer der gesteigerten Aufnahme von Blutglucose durch die Leber, wie sie durch die soeben besprochenen Versuche mit ^{14}C -markierter Glucose als gesichert gelten kann, findet in der Leber aber auch eine gesteigerte Glucoseabgabe aus Nichtglucosevorstufen (Glucosegenese) unter dem Einfluß der Sulfonharnstoffe

vermag natürlich nicht den Mechanismus der Sulfonharnstoffhypoglykämie zu erklären. Die Befunde besagen jedoch, daß die Sulfonharnstoffe eine besondere dem Insulin nicht eigene Wirkung auf die Leber haben, die man ganz allgemein als eine Aktivierung des Glucosestoffwechsels mit erhöhtem Umsatz der Metaboliten und des Glykogens bezeichnen kann. Wie oben bereits ausgeführt (S. 84) kann die für die Leber nachgewiesene erhöhte CO_2 -Fixierung unter Sulfonharnstoffen eine Rolle bei der Insulinfreisetzung aus den β -Zellen spielen, falls ein gleichartiger Effekt auch in diesem Organ stattfindet (SLIM, CRUTZ-FELDT und WALLSTEN).

Zusammenfassend ergeben die Studien über das Verhalten des Leberglykogens also keine direkte Erklärung für die Sulfonharnstoffhypoglykämie. Sie zeigen jedoch, daß die Sulfonharnstoffe den Glucosestoffwechsel der Leber *in vivo* in einer Weise beeinflussen, wie es mit Insulin (auch bei portaler Applikation) nicht möglich ist. Es ist jedoch anzunehmen, daß auch eines oder anderes Insulin vorhanden sein muß, damit diese Effekte eintreten.

2) Fett- und Eiweißstoffwechsel der Leber. Wird nach einer Testgabe von ^{14}C -markierter Glucose Insulin iv injiziert, kommt es zu einem starken Einbau von ^{14}C in die Fettsäuren des peripheren Fettgewebes, aber nur zu einem mäßigen Einbau in die aus der Leber isolierten Fettsäuren. Nach Gabe von D 860 wird der ^{14}C -Einbau in die Fettsäuren der Peripherie gar nicht in die Fettsäuren der Leber jedoch wesentlich stärker als nach Insulin gesteigert (ASHMORE u. Mitarb. 1958). Leberschnitte von Ratten, die mehrere Tage mit D 860 behandelt wurden, inkorporieren *in vitro* ^{14}C -markiertes Glycerol in stärkerem Maße in das Protein als Leberschnitte unbehandelter Kontrolltiere (RISANT und FISCHER). Nach einmaliger Gabe von D 860 war dieser Effekt auf die Proteinsynthese jedoch noch nicht nachweisbar.

3) Wirkung auf die Glucoseabgabe der Leber. Ein Absinken der Glucosekonzentration im Leberenenblut unter Sulfonharnstoffen, also eine herabgesetzte Glucoseabgabe der Leber, wurde an Hunden von ANDERSON u. Mitarb. (1948), PETERLI u. Mitarb. sowie TARDINO und SCHENKEL beschrieben. Da bei diesen Untersuchungen aber noch die Möglichkeit einer Glucoseaufnahme durch das Splanchnicargebiet gegeben ist, interessieren besonders Untersuchungen bei

utilisation zu gewinnen war, daß die Glucoseabgabe der Leber der entscheidende

Faktor ist Direkt kommt das in den Versuchen von TARDING und SCHAMBYE sowie SCHAMBYE und TARDING zum Ausdruck in denen — beim Hund nach Injektion von D 860 zu einer momentanen und anhaltenden Plateaubildung in der Kurve der spezifischen Aktivität kam. Das gleiche beobachteten REICHARD u. Mitarb.

delt. Es kann hier nicht die seit der Entdeckung des Insulins im Gange befindliche Kontroverse über die Existenz eines hepatischen Insulineffektes in extenso besprochen werden. Einige Untersuchungen müssen jedoch Erwähnung finden. Während LUNDGAARD unter Insulin bei Katzen keine gesteigerte Aufnahme von ^{14}C Glucose durch die Leber fand, vertritt DE DUVE die Ansicht, daß die Leber des Kaninchens unter Insulin verstärkt Glucose aufnimmt. In den letzten beiden Jahren hat sich die Diskussion jedoch weniger um die Frage einer Glucoseaufnahme der Leber unter Insulineinwirkung gedreht, als um die Frage eines Einflusses des Insulins auf die Glucoseabgabe. Hier stehen sich absolut divergierende Ansichten gegenüber, die jeweils auf scheinbar eindeutigen Versuchsergebnissen basieren und daher dem Referenten eine Stellungnahme schwer machen. Die Frage ist jedoch für den Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe von großer Bedeutung, beide werden sich also nur zusammen beantworten lassen. Nur wenn das Insulin einen Effekt auf die Glucoseproduktion der Leber hat, kann ernstlich angenommen werden, daß die Sulfonylharnstoffhypoglykämie durch eine einfache Wirkung des aus den B Zellen freigesetzten und auf dem Pfortaderweg in die Leber gelangten Insulins zustande kommt.

Auf Grund von Isotopen Studien wird von der Arbeitsgruppe WEINHOUSE

u. Mitarb.) deuten sie als Artefakt. Entsprechend kamen die ebenfalls mit Isotopen

DE BODO u. Mitarb.) 1959a und b) sowie um SCHAMBYE) zu der Überzeugung, daß es nicht möglich ist, zu drosseln, vermag diejenige Methode, die zu einer übersichtlichen Veranschaulichung der Ergebnisse führt, genannt werden. Aber auch hier waren SCHAMBYE und TARDING bei der Insulingabe besonders eindeutig.

Bei der Beurteilung der soeben besprochenen Experimente und ihrer wider-
spruchsvollen Ergebnisse sollte man vielleicht im Auge behalten, daß ein positives

suchen muß aber auch in Rechnung gesetzt werden, daß die portale Insulin-
applikation weniger blutzuckerwirksam ist, weil Insulin in der Leber gebunden
wird (GALASSINO u. Mitarb. 1974; MADSON und Unger 1979a; TARDINO und
SCHAUHAE 1978). Es besteht sogar die Möglichkeit, daß das unter Sulfonylharn-
stoffwirkung freigesetzte endogene Insulin verändert ist und dadurch stärker
als unter physiologischen Bedingungen in der Leber fixiert wird (CRUTZFELDT und
SÖTTERLJ).

Die Diskussion der Sulfonylharnstoffwirkung auf die Leber dürfte nach Lage
der Dinge erst abgeschlossen werden können, wenn die Wirkung des Insulins auf
die Leber abgeklärt ist. Bis dahin ist es jedoch Aufgabe der Forschung, weiterhin
Indizienbeweise für oder gegen diese Ansicht zu sammeln.

7. Einfluß auf die Glucoseabsorption aus dem Darm

Obwohl durch zahlreiche Tierexperimente gezeigt wurde, daß die Sulfonyl-
harnstoffe einen akut blutzuckersenkenden Effekt auch beim nuchternen Tier ent-
falten mußte, an die Möglichkeit gedacht werden, daß eine Hemmung der Glucose-
absorption aus dem Darm im Wirkungsmechanismus eine zusätzliche Rolle spielt.
Diese Möglichkeit erfuhr zunächst eine Stütze durch Untersuchungen von FRIED-
RICH u. Mitarb., die BZ 553 bei vor einer oralen Glucosebelastung i.v. injizierten
und systematisch über 5 Std. die reduzierenden Substanzen im Darmtrakt (inkl.
Magen) bestimmten. Es ergab sich eine deutlich verzögerte Glucoseabsorption
bei den BZ 553-behandelten Tieren gegenüber nur mit Glucose belasteten Kontroll-
ratten. Auch IFE u. Mitarb. fanden einen leicht verzögerten Blutzuckeranstieg
nach oraler Glucosegabe bei BZ 553 behandelten Hunden, während beim i.v.
Glucosetest keine Unterschiede entstanden. KLIMAN und SEARLE (1979a) unter-
suchten die Wirkung von D860 auf die Glucoseabsorption aus dem Dünndarm
der Ratte (Instillation von Glucose allein oder D860 in den ausgeschalteten
aber in situ belassenen Dünndarm) und fanden keinen Unterschied hinsichtlich
der Glucoseabsorption. Wenn BIRÓ u. Mitarb. bei Verwendung der gleichen Unter-
suchungstechnik eine deutliche Hemmung der Glucoseabsorption aus dem Dün-
ndarm fanden, so erklärt sich dieser Unterschied mit den enormen Sulfonylharnstoff-
dosen. Die Autoren gaben nämlich etwa 1500 mg/kg BZ 55 in den Dünndarm oder
parenteral. Die von FRIEDRICH u. Mitarb. gefundenen Unterschiede beruhen wahr-

Faktor ist Direkt kommt das in den Versuchen von TARDING und SCHAMBYE sowie SCHAMBYE und TARDING zum Ausdruck, in denen es beim Hund nach Injektion von D 860 zu einer momentanen und anhaltenden Plateaubildung in der Kurve der spezifischen Aktivität kam. Das gleiche beobachteten REICHARD u. Mitarb.

Kontroverse über die Existenz eines hepatischen Insulineffektes in extenso bespro-

rend
n 140
er des
Kaninchens unter Insulin verstärkt Glucose aufnimmt. In den letzten beiden Jahren hat sich die Diskussion jedoch weniger um die Frage einer Glucoseaufnahme der Leber unter Insulineinwirkung gedreht, als um die Frage eines Einflusses des Insulins auf die Glucoseabgabe. Hier stehen sich absolut divergierende Ansichten gegenüber, die jeweils auf scheinbar eindeutigen Versuchsergebnissen basieren und daher dem Referenten eine Stellungnahme schwer machen. Die Frage ist jedoch für den Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe von großer Bedeutung, beide werden sich also nur zusammen beantworten lassen. Nur wenn das Insulin einen Effekt auf die Glucoseproduktion der Leber hat, kann ernstlich angenommen werden, daß die Sulfonylharnstoffhypoglykämie durch eine einfache Wirkung des aus den B Zellen freigesetzten und auf dem Pfortaderweg in die Leber gelangten Insulins zustande kommt.

Auf Grund von Isotopen Studien wird von der Arbeitsgruppe WEINHOUSE

(auch bei portaler Infusion) keine Plateaubildung. DE BODO u. Mitarb. fanden sie nur selten und so wenig ausgeprägt, daß sie ihr keine Bedeutung beizumessen vermögen. STEELE sowie SHOEMAKER u. Mitarb. (1959a, siehe auch MAHLER u. Mitarb.) deuten sie als Artefakt. Entsprechend kamen die ebenfalls mit Isotopen arbeitenden Arbeitsgruppen um DE BODO (STEELE sowie DE BODO u. Mitarb.) um ASHMORE (MAHLER u. Mitarb., SHOEMAKER u. Mitarb., 1959a und b) sowie um SCHAMBYE (SCHAMBYE und TARDING, TARDING und SCHAMBYE) zu der Über-

Leber nicht zu drosseln vermag die Isotopenmethode z. Z. einer auf die unübersichtlichen Versuche von MITARB., SHOEMAKER 1959a

untersuchungen genannt werden die die Glucoseabgabe der Leber direkt gemessen haben. Aber auch hier waren

DE BODO, ASHMORE u. Mitarb. (1958), SCHAMBYE und st nach portaler Insulingabe Leber. Besonders eindeutig Versuche von SHOEMAKER. Dagegen fanden MADISON Hunden (womit der Fehler

der Glucoseaufnahme durch das Splanchnikum ebenfalls entfällt) eine Abnahme der Glucoseabgabe seitens der Leber nach Insulingabe.

Bei der Beurteilung der soeben besprochenen Experimente und ihrer widersprüchlichen Ergebnisse sollte man vielleicht im Auge behalten, daß ein positives Versuchsergebnis bei einem kompliziert gelegenen Problem mehr zählt als viele negative (STETTES). Das gilt aber sowohl für die Frage der Insulinwirkung auf die Leber als auch für die Frage der Sulfonharnstoffwirkung auf die Leber. Auch die Frage, ob eine langsame periphere oder intraportale Insulinapplikation im Gegensatz zu einer sublingualen keine gesteigerte periphere Glucoseutilisation verursacht, ist ja bisher unterschiedlich beantwortet worden (S. 340). Bei diesen Untersuchungen muß aber auch in Rechnung gesetzt werden, daß die portale Insulinapplikation weniger Nutzrukerwirkung ist, weil Insulin in der Leber gebunden wird (GALASSINO u. Mitarb. 1954, MADISON und UNDER 1954a, TANDING und SCHAMDAFF, 1954). Es besteht sogar die Möglichkeit, daß das unter Sulfonharnstoffwirkung freigesetzte endogene Insulin verändert ist und dadurch stärker als unter physiologischen Bedingungen in der Leber fixiert wird (CRETZSCHMIDT und SITTFLUR).

Die Diskussion der Sulfonharnstoffwirkung auf die Leber dürfte nach Lage der Dinge erst abgeschlossen werden können, wenn die Wirkung des Insulins auf die Leber aufgeklärt ist. Bis dahin ist es jedoch Aufgabe der Forschung, weiterhin Indizienbeweise für oder gegen diese Ansicht zu sammeln.

7. Einfluß auf die Glucoseabsorption aus dem Darm

Obwohl durch zahlreiche Tierexperimente gezeigt wurde, daß die Sulfonharnstoffe einen akut blutzuckersenkenden Effekt auch beim nüchternen Tier entfalten mußte, an die Möglichkeit gedacht werden, daß eine Hemmung der Glucoseabsorption aus dem Darm im Wirkungsmechanismus eine zusätzliche Rolle spielt. Diese Möglichkeit erfährt zunächst eine Stütze durch Untersuchungen von FETTERICH u. Mitarb., die BZ 55 3 Std. vor einer oralen Glucosebelastung 1 v injizierten und systemisch über 5 Std. die reduzierenden Substanzen im Darmtrakt (inkl. Magen) bestimmten. Es ergab sich eine deutlich verzögerte Glucoseabsorption bei den BZ 55 behandelten Tieren gegenüber nur mit Glucose belasteten Kontrollratten. Auch LÖR u. Mitarb. fanden einen leicht verzögerten Blutzuckeranstieg nach oraler Glucosegabe bei BZ 55 vorbehandelten Hunden, während beim 1 v Glucosetest keine Unterschiede entstanden. KIRMAN und SPARLE (1954a) untersuchten die Wirkung von D860 auf die Glucoseabsorption aus dem Dünndarm der Ratte (Instillation von Glucose allein oder D860 in den ausgeschalteten aber in situ belassenen Dünndarm) und fanden keinen Unterschied hinsichtlich der Glucoseabsorption. Wenn HINO u. Mitarb. bei Verwendung der gleichen Untersuchungstechnik eine deutliche Hemmung der Glucoseabsorption aus dem Dünndarm fanden, erklärte sich dieser Unterschied mit den enormen Sulfonharnstoffdosen. Die Autoren gaben nämlich etwa 1800 mg/kg BZ 55 in den Dünndarm oder parenteral. Die von FETTERICH u. Mitarb. gefundene Unterselektivität war wahrscheinlich auf einer verzögerten Magenentleerung, da SCITTEK bei Ratten, die 90 min. nach D860 Gabe nämlich Glucoselösung oral erhielten, nach 3 Std. im Vergleich zu Kontrollen noch überraschend große Flüssigkeitsmengen im Magen belichtete. Im gleichen Sinne sprechen die neuen Untersuchungen von KAJITO u. LARRY, die nach enteraler und parenteraler Gabe von BZ 55 und D860 in hoher Dosierung (200 mg/kg 1 v) die Magenentleerung erheblich verzögern. Beim nüchternen Dogen sollte dieser Effekt in Frage gestellt werden, hatten auch LÖR u. Mitarb. bei Ratten keinen akuten Effekt von BZ 55 auf die Entleerungsgeschwindigkeit des Magens und

fekt der Sulfonylharn-
wesentliche Rolle im

III Klinische Beobachtungen mit BZ 55 und D 860

a) Plasmaspiegel, Abbau und Ausscheidung beim Menschen

1 BZ 55

BZ 55 wird sehr gut aus dem Darm resorbiert. Es kommt im Blut zu 50 bis 97% als nicht acetyliertes Sulfonamid vor (FRANKE und FUCHS, ACHELIS und HARDEBECK, RIDOLFO und KIRTLEY, KLAUS und STRIPECKE, WOLFF, STEWART und CROWLEY). 50–60% sind an Plasmaprotein (Albumin) gebunden (KLEIN, SORGF 1956a, QUATTRIN, JACOPO und BRANCACCIO 1957). Der Verteilungsraum beträgt nach KLAUS und STRIPECKE 7–11 l nach STOWERS u. Mitarb. (1957) 23.8 l. Nach einmaliger Gabe von 2–3 g BZ 55 wurde ein Plasmaspiegel von 10–15 mg % erreicht (RIDOLFO und KIRTLEY, STOWERS u. Mitarb.). Die Plasmahalbwertszeit wird sehr unterschiedlich angegeben, weil sie in weiten Grenzen schwankt (6–89 Std.). Die mittlere Halbwertszeit ergibt sich jedoch aus zahlreichen Untersuchungen mit etwa 40 Std. (KLAUS und STRIPECKE, BAIRD und DUNCAN 1957b, STOWERS u. Mitarb., FUCHS u. Mitarb.). Bei Dauertherapie werden die Plasmaspiegel zwischen 6 und 20 mg % gefunden (QUATTRIN u. Mitarb. 1956, 1957, WOLFF, STEWART und CROWLEY) bei Tagesdosen von 30 g über 20 mg % (FUCHS u. Mitarb.). Verdoppelung der Dosis führt aber nur zu Plasmaspiegelerhöhungen um 5–6 mg % (HANSCH und JORKE). Die tubuläre Rückresorption beträgt 90–95% (KLEIN, SORGF 1956a, QUATTRIN u. Mitarb. 1957).
n etwa
DOLFO
o Bei

1957)

BZ 55 läßt sich im Blut und Urin noch viele Tage nach Absetzen der Therapie

und BZ 55 Clearance besteht jedoch nicht nur bei starker Verminderung des Glomerulusfiltrates, nimmt auch die Clearance ab (KLAUS und STRIPECKE). Das Versagen der Sulfonylharnstofftherapie beim Insulinmangeldiabetes (s. unten) läßt sich nicht auf ungenügende Sulfonamidblutspiegel zurückführen, wie durch den Nachweis ausreichender BZ 55 Spiegel bei jugendlichen Diabetikern von zahlreichen Untersuchern gezeigt wurde.

MOELLER und HUMMER sowie MOELLER fanden, daß bei einem Glomerulusfiltrat über 130 cm³/min (gemessen mit der endogenen Kreatininclearance) niemals eine befriedigende Einstellung zu erreichen war. Dagegen war eine Einstellung möglich, wenn das Glomerulusfiltrat einen Wert von 110 cm³/min unterschritt. So kann ergab sich, daß die Diabetiker, die gut auf die Therapie ansprachen, eine niedrige BZ 55 Clearance (unter 20 cm³/min) aufwiesen. Bei schlecht ansprechenden

Diabetikern war die Ausscheidung von HZ 55 im Urin deutlich höher als bei einstellbaren Fällen. Im Gegensatz zu WOLFF STEWART und CROWLEY fand MOELLER keine Beziehung zwischen Ausscheidbarkeit und Verstoffwechslungsgrad.

2. D 560

Auch D 560 wird sehr gut resorbiert. Nach PFEIFFER SCHOPFUNG STEINERWALD DITSCHUNEIT und HEIBEL (1957) gibt es jedoch erhebliche individuelle Unterschiede hinsichtlich der Resorptionsgeschwindigkeit, die auch auf die Geschwindigkeit des Blutzuckerabfalls einwirken können. D 560 ist zu 40–50% an Serumalbumin gebunden (WITTEKAMP, MOHRIKE und LAMENBERG). Im Serum wird fast ausschließlich ungebundenes D 560 gefunden, außerdem können aber geringe Mengen der Carbonsäure im H₂O nachgewiesen werden und ausnahmsweise auch die Hydrotymethylverbindungen STOWERS u. MITCHELL (1958), WITTEKAMP u. MITCHELL (1959). Der Abbau beim Menschen zur Carbonsäure verläuft wie bei den meisten Systemen (vgl. S. 55). Der Verteilungsraum für D 560 beträgt 13 l (STOWERS u. MITCHELL) und ist damit deutlich kleiner als der von den gleichen Autoren gefundene Verteilungsraum für HZ 55. Nach einem Dosis-Einzel von 7–4 g D 560 werden innerhalb von 3–4 Std. Blutspiegelwerte von 20–30 mg % gefunden (PFEIFFER SCHOPFUNG STEINERWALD DITSCHUNEIT und HEIBEL (1957), MOHRIKE und WITTEKAMP, 1957, STOWERS u. MITCHELL (1958)). Bei Leberkranken werden im Mittel niedrigere Plasmaspiegel als bei lebergesunden Menschen erreicht (SCHMIDT, MITCHELL und SANDER). Die Plasmakurve steigt bei D 560 wesentlich kürzer ab als beim HZ 55 und beträgt nur 1–2 Std. (BUMP und DRYAN (1957), STOWERS u. MITCHELL, SANDER u. MITCHELL (1958a)). Nach mehrmonatiger Dauertherapie fanden SCHMIDT, MITCHELL und SANDER, daß die Eliminationsgeschwindigkeit für D 560 gegenüber dem Behandlungsbeginn um 20% zugenommen hatte, es war also eine gewisse Gewöhnung an das Medikament eingetreten. Entsprechend der kurzen Halbwertszeit fanden sich während der Dauertherapie auf fallig niedrige D 560-Nachblutspiegel von durchschnittlich 7 mg %. BUMP und DRYAN, MOHRIKE und WITTEKAMP (1958). Da dieser Spiegel unterhalb des therapeutisch wirksamen liegt, empfiehlt sich bei massenhafter Wirkung eine Behandlung mit zweifachen Dosen (BUMP und DRYAN (1957a)). Die besten Behandlungserfolge hatten diese Autoren bei möglichst konstanten Blutspiegelwerten von 8–15 mg %.

Im Harn wird etwa 80% bis 90% als freie D 560 in oxidiertester Form, also als Carbonsäure, nachgefounden (WITTEKAMP und MOHRIKE (1956), DORFMÜLLER (1956a), FAYAN u. MITCHELL (1958)). Dieses Abbauprodukt kann mit Sulfisäure, Salzsäure oder Pikrinsäure, jedoch Methylenblau, grobkörnliche Niederschläge geben, was bei Diabetikern unter D 560-Therapie in schweren Fällen eine Fäulnisverfälschung vortäuscht. Es wurden daher Methoden angegeben, die es ermöglichen, Fäulnis im Urin auch im Gegenwart der Carbonsäure des D 560 nachzuweisen (DORFMÜLLER (1956b), WITTEKAMP (1957)).

Im Stuhl wird praktisch kein D 560 gefunden (WITTEKAMP u. MITCHELL (1957)), wenn auch hier geringe Mengen der Carbonsäure nach Ditschuneit (Einzeldosis von D 560 im Stuhlschlammgehalt der per os verabreichte Tablette darstellt D 560-Konzentrationen in Höhe des Blutspiegels gefunden werden dürfte in der unveränderten Tablette ein noch höherer Gehalt vorhanden sein, da auch für D 560 ein enterohepatischer Kreislauf angenommen werden kann (SANDER u. MITCHELL (1958b)). Faktische Untersuchungen über die D 560-Exkretion fehlen bisher. STOWERS u. MITCHELL (1958) geben jedoch die Plasmakonzentrationen bei verschiedenen Nierenerkrankungen und fanden eine Abnahme der Eliminationsgeschwindigkeit bei Abnahme des Glomerulussuffizienz.

b) Ergebnisse der Sulfonylharnstofftherapie des Diabetes mellitus

Seit den ersten klinischen Veröffentlichungen über die BZ 55 Therapie des Diabetes (FRANKE und FUCHS, BERTRAM, BENDTFELDT und OTTO, 1955) und D 860 (MOHNIKE und STOTTER 1956) sind unzählige Berichte in allen Teilen der Welt

nen teilweise recht unterschiedlich gestellt werden und auch die Vorstellungen die man in verschiedenen Ländern von einer idealen Einstellung der Zuckerkrankheit hat, recht unterschiedlich sind

In vielen Kliniken der USA wird unter dem Einfluß der Joslinschen Schule

Blutzuckerwerte nach einer Stunde unter 180, nach 2 Std. unter 150, nach 3 Std.

Das andere Extrem stellen die Ansichten in Großbritannien dar. Dort wird die diätetische Kontrolle der übergewichtigen Diabetiker stark betont und eine

sich, daß der prozentuale Anteil der nur diätetisch eingestellten Patienten von

der Diabetes Ambulanz stehen durften. Während nun aber vor Einführung

Sulfonylharnstofftherapie 84,3% der Patienten mit Insulin behandelt wurden betrug der Anteil der insulinbehandelten Patienten 12 Jahre später nur noch 42%, 43% der Diabetiker erhielten D 860.

Diese Zahl von etwa 40% aller Diabetiker als Aspiranten für eine Sulfonylharnstofftherapie steht in guter Übereinstimmung mit den meisten kontinental europäischen Ergebnissen. Höhere Erfolgsziffern, die teilweise bis auf 90% hinauf gehen, beruhen lediglich darauf, daß die Untersucher von vornherein eine Auswahl der Patienten getroffen hatten, wobei eine Aussage über die Einstellbarkeit der gesamten diabetischen Population natürlich nicht möglich ist (HENSEN und HAGEN). Daß entgegen den Zahlenergebnissen von SCHÖFFLING u. Mitarb. (1957a) die Hauptkontingent der heute mit Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetiker aus der Drittgruppe stammt, ergibt sich aus der Tatsache, daß die Insulinproduktion in allen Ländern der Erde in den ersten Jahren nach Einführung der Sulfonylharnstofftherapie zunächst noch weiter anstieg und erst seit kurzem einen Stillstand der Zuwachsrate oder einen geringfügigen Rückgang erkennen läßt. Damit ist natürlich nicht gesagt, daß die meisten auf Sulfonylharnstoffe eingestellten Diabetiker überflüssigerweise Tabletten einnehmen. Denn bei vielen mittelschweren Diabetikern ist früher aus persönlichen Gründen auf eine an sich indizierte Insulintherapie verzichtet worden, weil sie sich gegen die tägliche Insulininjektion sträubten. Andere Diabetiker waren mit strenger Diät zwar in der Klinik befriedigend eingestellt, hielten zu Hause jedoch diese Diät nur unvollkommen ein und sind jetzt mit mäßiger Diäteeinstellung + Sulfonylharnstoffen auch zu Hause gut kompensiert. Diese Gruppe dürfte nach Ansicht zahlreicher britischer Autoren nicht mit Sulfonylharnstoffen behandelt werden. Man darf jedoch nicht übersehen, daß die Einhaltung einer strengen Diät für viele Menschen eine zu schwere Anforderung an die Selbstdisziplin darstellt. Immerhin muß zu denken geben, daß bei Durchführung des sog. doppelten Blindversuches eine erstaunlich hohe Zahl von Patienten auf Placebogaben ansprach (HARTZ und MCCARTHY). Diese Beobachtung mahnt zum Anlegen strenger Maßstäbe bei der Inklinationsstellung zur Sulfonylharnstofftherapie bei leichten Fällen von Zuckerkrankheit.

Die folgenden Daten entstammen den großen Zusammenstellungen aus aller Welt. Wegen der einheitlichen Ergebnisse können wir im allgemeinen auf eine gesonderte Zitierung der einzelnen Autoren verzichten. Ein Teil der Arbeiten handelt vom BZ 55, ein Teil vom D 860, einige von beiden Substanzen, wie sich aus den Titeln der Arbeiten ergibt. Die grundsätzlichen Ergebnisse waren gleich, so daß eine Aufgliederung hier überflüssig ist. Als Hauptunterschiede der beiden Präparate sind die häufigeren Nebenwirkungen beim BZ 55, die wahrscheinlich auf seinem Sulfonylmilchcharakter beruhen, sowie geringe Differenzen hinsichtlich der Wirksamkeit zu nennen. Da BZ 55 wegen seiner längeren Plasmahalbwertszeit höhere Dauerkonzentrationen aufrecht erhält als D 860 (s. S. 96f.) ist es bei Dauergabe etwas wirksamer als D 860 (BYNTRAM 1955, HORSTETTER und RAMEY 1950, LUSCH, MAXX 1955). Diese stärkere Wirksamkeit kommt im allgemeinen jedoch nur in einer kleinen Grenzgruppe von Diabetikern zum Tragen, bei denen eine Dauertherapie mit Sulfonylharnstoffen wegen nur mäßiger Stoffwechselkompensation überhaupt problematisch ist (s. unter Sekundärversager, S. 107f.). In der Regel kann man mit gleicher Dosis von einem Präparat zum anderen überwechseln, ohne daß Teil- oder vollständige Insulinanforderungen auftreten (MUNKKE und STOTTER, HENSEN und HAGEN, WEHNING 1956, MELZER und SACHSSE).

Über die Behandlungsergebnisse mit BZ 55 und D 860 bei einem größeren Patientengut berichten folgende Autoren (die Zusammenfassung erhält keinen Anspruch auf Vollständigkeit, die Reihenfolge der Nennung folgt dem Erst-

b) Ergebnisse der Sulfonylharnstofftherapie des Diabetes mellitus

Seit den ersten klinischen Veröffentlichungen über die BZ 55 Therapie des Diabetes (FRANKE und FUCHS, BERTRAM, BENDTFELDT und OTTO, 1953) und D 860 (MOHNKE und STOTTER, 1956) sind unzählige Berichte in allen Teilen der Welt

In vielen Kliniken der USA wird unter dem Einfluß der Joslinschen Schule von einer guten Diabeteskontrolle nur gesprochen, wenn die Nüchternblutzuckerwerte unter $110 \text{ mg } \%$ liegen, 1 Std. nach den Mahlzeiten unter $150 \text{ mg } \%$, nach 2 Std.

aussc

vor,

Blutzuckerwerte nach einer Stunde unter 180, nach 2 Std. unter 150, nach 3 Std.

g

rt

ur

d

it,

a.

n

n

n

n

n

n

n

n

n

n

n

n

n

n

n

n

n

n

n

n

n

n

n

n

n

n

n

n

n

n

Das andere Extrem stellen die Ansichten in Großbritannien dar. Dort wird

fertigt

ellage

igros

ischer

-40%

toffen

toffen

toffen

toffen

toffen

toffen

toffen

toffen

toffen

toffen

toffen

toffen

toffen

toffen

toffen

toffen

sich, daß der prozentuale Anteil der nur diätetisch eingestellten Patienten 15,7 auf 12,9% aller überwachten Patienten nur gering abgenommen hat. Diese absolut sehr niedrig erscheinenden Zahlen können allerdings nicht als repräsentativ für den Anteil der rein diätetisch behandelten Patienten der gesamten Diabetes population betrachtet werden, weil die leichtesten Fälle gar nicht in Kontrolle der Diabetes Ambulanz stehen durften. Während nun aber vor Einführung der

Sulfonylharnstofftherapie 84,3% der Patienten mit Insulin behandelt wurden

gehen beruhen lediglich darauf daß die Untersucher von vornherein eine Auswahl der Patienten getroffen hatten wobei eine Aussage über die Einstellbarkeit der gesamten diabetischen Population natürlich nicht möglich ist (HERNSEN und HAGEN). Daß entgegen den Zahlenergebnissen von SCHOFFLING u. Mitarb. (1957a) das Hauptkontingent der heute mit Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetiker aus der Diätgruppe stammt ergibt sich aus der Tatsache daß die Insulinproduktion in allen Ländern der Erde in den ersten Jahren nach Einführung der Sulfonylharnstofftherapie zunächst noch weiter anstieg und erst seit kurzem einen Stillstand der Zuwächse oder einen geringfügigen Rückgang erkennen läßt. Damit ist natürlich nicht gesagt daß die meisten auf Sulfonylharnstoffe eingestellten Diabetiker überflüssigerweise Tabletten einnehmen. Denn bei vielen mittelschweren Diabetikern ist früher aus persönlichen Gründen auf eine an sich indizierte Insulintherapie verzichtet worden weil sie sich gegen die tägliche Insulininjektion sträubten. Andere Diabetiker waren mit strenger Diät zwar in der Klinik befriedigend eingestellt, hielten zu Hause jedoch diese Diät nur unvollkommen ein und sind jetzt mit mäßiger Diäteinstellung + Sulfonylharnstoffen auch zu Hause gut kompensiert. Diese Gruppe dürfte nach Ansicht zahlreicher britischer Autoren nicht mit Sulfonylharnstoffen behandelt werden. Man darf jedoch nicht überschauen daß die Einhaltung einer strengen Diät für viele Menschen eine zu schwere Anforderung an die Selbstdisziplin darstellt. Immerhin muß zu denken geben daß bei Durchführung des sog. doppelten Blindversuches eine erstaunlich hohe Zahl von Patienten auf Placebogaben ansprach (HUNWITZ und MCCRISTON). Diese Beobachtung mahnt zum Anlegen strenger Maßstäbe bei der Indikationsstellung zur Sulfonylharnstofftherapie bei leichten Fällen von Zuckerkrankheit.

einer kleinen Grenzgruppe von Diabetikern zum Tragen bei denen eine Dauertherapie mit Sulfonylharnstoffen wegen nur mäßiger Stoffwechselkompensation überhaupt problematisch ist (4. unter Sekundärversager S. 107f). In der Regel kann man mit gleicher Dosis von einem Präparat zum anderen überwechseln

nungsdatum der Arbeiten) BERTRAM, BENDTFELDT und OTTO 1955, 1956, 1957 JACOBI und KAMMRATH, SCHNEEWEISS u Mitarb., RAMEL und HOFSTETTER, BOULIN 1956, MOHNIKE und STOTTER 1956, CONSTAM u Mitarb 1956, MOREAU u Mitarb., HENSEN und HAGEN, ROBBERS und SPECK, MELLINGHOFF 1956 DUNCAN u Mitarb 1956, WOLFF u Mitarb., HUNT u Mitarb., MCKENZIE u Mitarb., WALKER u Mitarb., COX u Mitarb 1956a, CAMPBELL DAVALOS u Mitarb 1956 1957, MCGAVACK u Mitarb 1956, FULMER u Mitarb 1956, 1957, DOLGER 1956 1957, WEHLING 1956, MELZER und SACHSE, FUCHS u Mitarb 1957, HALLER 1957, STEIGERWALDT 1957, BOLLER und KOCK, MCKENDRY u Mitarb 1957 MOHNIKE, ULRICH und JUTZI, SCHÖFFLING, STEIGERWALD u Mitarb 1957a SEIDLER u Mitarb (STOTTER), SLGAR 1957, GOLD 1957, CONSTAM 1957, ILLIG 1958, SCHNICKER 1958, BERTRAM 1958, HOFSTETTER und RAMEL, MEHNERT und CAMERINI DAVALOS, UENKÜLL 1958, STOTTER 1958, O'DONOVAN.

1 Untersuchungen zur Einstellbarkeit des Diabetikers auf die orale Therapie

a) Statistische Ergebnisse. Schon bei den ersten klinischen Prüfungen ergab sich, daß nur bestimmte Diabetiker auf eine Sulfonharnstofftherapie ansprechen (BERTRAM u Mitarb 1955, 1956, JACOBI und KAMMRATH, MOHNIKE und STOTTER 1956) Es wurden seitdem Korrelationen zwischen Einstellbarkeit auf die Sulfonharnstofftherapie einerseits und Konstitutionstyp (meist vereinfacht als Körpergewicht erfaßt), Alter Manifestationsalter des Diabetes, Dauer des Diabetes, Dauer der vorangegangenen Insulinbehandlung, notwendige Insulindosis sowie diabetische Komplikationen andererseits aufgestellt. Die Erfahrungen sind

len erst

(1959)

istische

Analyse der Bedingungen, die die Einstellbarkeit bestimmen, gaben MOHNIKE ULRICH und JUTZI (1957a und b) anhand von 1000 stationär mit D 800 behandelten Diabetikern, von denen sich 600 erfolgreich einstellen ließen. Die Ergebnisse dieser Autoren, die mit denen zahlreicher anderer übereinstimmen, wurden den folgenden Angaben zugrunde gelegt.

Körpergewicht. Zunächst fand sich, daß übergewichtige Diabetiker etwas besser als normal oder untergewichtige Diabetiker auf die Sulfonharnstoffe ansprechen. Dieser Unterschied ist bei Patienten mit einem Insulinbedarf unter 10 E noch

relativem Insulinmangel (s. Einleitung), so daß sich aus dieser Beobachtung

bestehen bei einem Insulinbedarf bis 20 E. Bei einem Insulinbedarf zwischen 20 und 30 E sinkt die Erfolgsquote auf etwa 50%. Über 40 E beträgt sie nur noch 20%. Diese Angaben von MOHNIKE, ULRICH und JUTZI stimmen im Prinzip mit denen der meisten anderen Autoren überein. Differenzen bestehen lediglich hinsichtlich der kritischen Insulindosis, bei der die Erfolgsaussichten einer Sulfonharnstoffbehandlung gering werden. Während HOFER diese Grenze bei 20 E

findet, geben besonders nordamerikanische Autoren diesen kraschen Wert mit

langsamer Reduktion des Insulins konnten teilweise recht große Insulinmengen abgebaut werden, bevor eine Glucosurie oder stärkere Hyperglykämie auftrat.

Dauer des Diabetes und der Insulintherapie. Die Dauer des Diabetes und der vorherigen Insulinbehandlung wirkt sich nur schwach auf die Einstellbarkeit aus. Immerhin besteht eine gewisse negative Korrelation, die allerdings im wesentlichen darauf zurückzuführen ist, daß bei länger bestehendem Diabetes mit und ohne Insulintherapie auch die Schwere des Diabetes bzw. der Insulinbedarf etwas zunehmen. Nach BERTRAM u. Vitarb (1957) wirkt sich die Dauer der vorherigen Insulintherapie vor allem bei einem Insulinbedarf über 20 E aus.

Manifestationsalter. Zwischen dem Alter, in dem die Zuckerkrankheit manifest wurde, und der Einstellbarkeit besteht eine stark positive Korrelation. Die Erfolgsaussichten werden erst gut bei einem Manifestationsalter über 40–45 Jahre. Das Lebensalter sollte als alleiniges Kriterium nicht berücksichtigt werden, da es ja die Summe aus Manifestationsalter und Diabetesdauer ist, die die Einstellbarkeit also durch diese beiden bereits besprochenen Kriterien bestimmt wird.

Geschlecht. Die genannten Kriterien treffen in gleicher Weise für beide Geschlechter zu. Ein selbständiger, die Einstellbarkeit beeinflussender Geschlechtsfaktor läßt sich also im allgemeinen nicht nachweisen.

Heredität. BOLLER und KOCK untersuchten bei ihren Diabetikern außer den genannten Kriterien den Einfluß einer erblichen Diabetesbelastung auf die

durchweg mütterlicherseits belastet.

Als wichtigste Faktoren bestimmen also der Diabetestyp (grob durch das

erkrankt ist und je weniger Insulin er zur Stoffwechselkompensation benötigt. Der Einfluß dieser 3 Faktoren kommt gut zum Ausdruck in den Abb. 1a und b aus der Arbeit von MOHVIK u. ULRICH und JETZI (1957a) (s. S. 102).

Die Korrelation zwischen Einstellbarkeit und Diabeteskomplikationen wurden von MOHVIK und STOTTER (1956) sowie MOHVIK, ULRICH und JETZI (1957b) untersucht. In die Ergebnisse gehen jedoch mehrere der oben bereits analysierten Kriterien ein, so daß die Einstellbarkeit im wesentlichen durch diese bestimmt

von den Hypertonikern. Neben sich 11,9% einseitig was auch von MOHVIK
denz von Übergewichtigkeit und Hypertonus erklärt wird. Bei gleichzeitigem
Vorliegen von Hypertonus und Retinopathie fanden sich 64% Erfolge. Diabetiker
Hypertonus) ließen sich nur
bereits besprochene Faktoren
klart wird. So zeigt gerade die
ichtigang der oben erwähnten

Kriterien gewisse Prognosen hinsichtlich der Einstellbarkeit stellen lassen. Für den Einzelfall ist diese Prognose aber immer von zweifelhaftem Wert, weil keines der Kriterien allein auch nur annähernd eine 100%ige Sicherheit garantiert und auch bei Berücksichtigung der wichtigsten Kriterien noch unbekannte Größen im Spiele sind, die sich nicht berechnen lassen.

Für die Praxis der Diabetesbehandlung ergibt sich hieraus jedoch nicht, daß man grundsätzlich bei jedem noch nicht mit Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetiker einen Behandlungsversuch unternehmen sollte. Vielmehr kann man von vornherein jugendliche Diabetiker (Manifestationsalter unter 40 Jahren) mit einem Insulinbedarf über 20 E oder (im Falle eines neu aufgetretenen Diabetes)

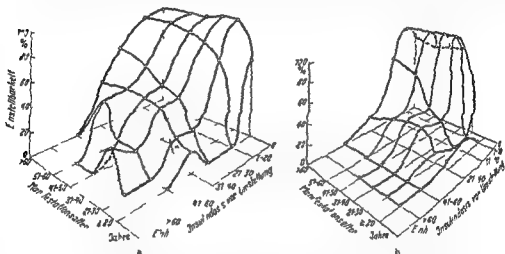


Abb. 1a und b. Einstellbarkeit von Diabetikern auf eine Therapie mit D 860 (in %) in Abhängigkeit vom Manifestationsalter der Erkrankung (in Jahren) und vom Insulinbedarf (in Einheiten) jeweils für Übergewichtige (a) und Normal- und Untergewichtige (b) nach MONYER, LEBERT und JETZ (1954).

mit Glucosurien über 50 g/Tag unter Standardkost und deutlicher Acetonurie von der Sulfonylharnstoffbehandlung ausschließen. Bei einer bereits bestehenden Acidose versteht sich das von selbst. Aber auch Diabetiker, bei denen sich die Erkrankung jenseits des 40. Lebensjahres manifestiert hat, kommen nicht für die Behandlung in Frage, wenn sie erstens früher ein Coma diabeticum durchgemacht haben, zweitens unter Standardkost wesentlich mehr als 50 g/Tag Glucose aus-

nicht auf eine Sulfonylharnstofftherapie zu, die meisten Diabetiker, die bis zum 40. Lebensjahr erkranken und 20–30% derjenigen, die später zuckerkrank werden.

Als Ausnahmen von den soeben aufgestellten allgemeinen Regeln wonut

Beobachtungszeit von 8 Monaten kompensieren. Über einen ähnlichen Zusammenhang

allein einzustellen waren oder in Kombination mit kleinen Insulindosen deutlich auf die Sulfonylharnstofftherapie reagierten (OTTO 1956 MOHRIKE und STOTTER 1956 CONSTAN u. Mitarb. HEINSEN und HAGF 1956 BEASER 1956 WENLING 1956 CAMERINI DAVALOS u. Mitarb. 1957 LESTRADET u. Mitarb. 1957, BERTRAM 1958 b). Wegen der Seltenheit dieser positiven Beobachtungen sind Umstellungsversuche bei jugendlichen Diabetikern heute jedoch nicht mehr gerechtfertigt. Ein Versuch ist höchstens bei sehr niedrigem Insulinbedarf angezeigt — Ganz vereinzelt wurden erfolgreiche Einstellungen bei Diabetikern mit Acidose vorgenommen (BROGLIE u. Mitarb. HALLER) evtl. nach einleitender Insulingabe. Nach allgemeinen Erfahrungen ist jedoch davon abzuraten.

B) Testverfahren zur Beurteilung der Einstellbarkeit. Da die soeben besprochenen Kriterien nicht genügen, um die Einstellbarkeit eines Patienten mit Sulfonylharnstoffen vorauszusehen und ein klinischer oder ambulanter Einstellungsversuch oft zeitraubend ist, wurden schon sehr bald Versuche unternommen, den Blutzuckerabfall nach einmaliger Sulfonylharnstoffgabe mit dem späteren Behandlungserfolg zu korrelieren. Hierbei bediente man sich sowohl der einmaligen oralen Gabe von 30 g oder 15 Injektion von 10 g D860 oder BZ 55 (WIRSKY, DIEGOTT und DOLOER 1956 a und b, HINT u. Mitarb. CAMERINI DAVALOS u. Mitarb. 1956, BRAVERMAN u. Mitarb. HFINENVALL u. Mitarb. DUNCAN u. Mitarb. 1956, PFEIFFER, SCHOFFLING, STIFFERWALD, DITSCHWEIT und HUFBL 1957, SACHSSE sowie MEHNERT und MARBLE, HALLER und STRATZENBERG 1958, MEYER LEDDIN). Untersucht wurde der Blutzuckerabfall bei nüchternen Diabetikern 4 Std. nach Tablottenga.

Beziehung zum späteren Be-

achtet sich um diejenigen Patienten, die einen nur mangelhaften Blutzuckerabfall (unter 30% vom Ausgangswert) nach einmaliger Gabe von 30 g Sulfonylharnstoff zeigen. Diese Patienten sind durch

Sulfonyl-
Mitarb.

um mehr als 30% abfallen nach HALLER und STRATZENBERG sowie MEYER LEDDIN sogar mehr als 40–50%. Aber selbst bei derart starken Blutzucker-

sind jedoch 60% zu fordern. mit anderen Worten muß der Blutzucker also praktisch auf Normalwerte abfallen). Auch MEHNERT und MARBLE sehen den Wert des Testes mehr in der Möglichkeit, von vornherein eine bestimmte Gruppe von Diabetikern von einer Sulfonylharnstoffbehandlung auszuschließen. Neben der Zeitersparnis, die dieses Verfahren mit sich bringt, habe es auch den Vorteil, dem einsichtigen Patienten einen objektiven Beleg dafür zu geben, warum er für die

Sulfonylharnstoffbehandlung nicht in Frage kommt, was besonders bei amenkanischen Patienten wichtig sei. Auch WILDHACK fordert neuerdings eine Normalisierung des Blutzuckers zum 4 Std Termin, wenn eine günstige Prognose hinsichtlich des Ausgangs der oralen Therapie gestellt werden soll. Er betont jedoch, daß etwa 50% der Patienten die dieses Kriterium nicht erfüllen, später auf die Sulfonylharnstofftherapie ansprechen.

γ) Behandlungserfolge bei Sonderfällen von Zuckerkrankheit und Wirkung bei seltenen Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels. Von besonderem Interesse ist die Reaktion bestimmter Sonderformen der Zuckerkrankheit und anderer seltener Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels auf Gaben von Sulfonylharnstoffen. Wegen der Seltenheit dieser Zustände handelt es sich dabei nicht um Probleme von praktischer Bedeutung. Die entsprechenden Beobachtungen eröffnen jedoch interessante Ausblicke auf den Wirkungsmechanismus der Substanzen.

Diabetes nach Pankreatektomie. Patienten mit leichtem Diabetes nach partieller Pankreatektomie sprechen gut auf Sulfonylharnstoffe an (MOHNKE und STOTTER 1930, MILLER und CRAIG 1936). Bei stärkerem Diabetes infolge partieller Zerstörung des Pankreas durch chronische Pankreatitis, infolge einer partiellen Pankreatektomie oder infolge eines Pankreascarcinoms war kein blutzuckersenkender Effekt des D 860 mehr nachzuweisen (MOORHOUSE und KARK, STEIGERWALD, PFEIFFER, SCHOFFLING und DITSCHUNEIT, JACKSON u. Mitarb.). Desgleichen

CREUTZFELDT, KÜMMERLE und KERV, MCGULLACH und GOEBERT). Bei mehreren Patienten wurde der Versuch unternommen, durch Dauergaben von Sulfonyl-

S 67) ließ sich ein derartiger Effekt beim Menschen jedoch nicht nachweisen.

STEIGERWALD, PFEIFFER, SCHOFFLING und DITSCHUNEIT 1951, MOORHOUSE und RAMEL). Geht man von der allgemeinen Ansicht aus, daß der Bronzediabetes ein echter Pankreasdiabetes infolge Schädigung der β Zellen durch Hemosiderinablagerung ist, so reißt sich dieses einheitliche Ergebnis verschiedener Untersuchungen unter die übrigen Beobachtungen ein, nach denen die Sulfonylharnstoffe beim Insulinmangeldiabetes unwirksam sind. Es ist jedoch durchaus denkbar, daß bei leichteren Formen des Bronzediabetes ein gewisser Effekt zu erzielen ist, der den positiven Ergebnissen beim leichten Alloxandiabetes zu vergleichen wäre (vgl. S. 68).

Steroiddiabetes In einer Reihe von Fällen in denen es im Verlaufe einer

Lediglich MOORHOUSE und KARK beschrieben in einem Fall eine leichte Blut-

der erhöhte Insulinbedarf infolge unterwertigem B Zellsystem nicht kompensiert

Cushing Syndrom mit Diabetes Verschiedene Autoren versuchten Patienten mit Morbus Cushing und Diabetes mit Sulfonylharnstoffen einzustellen. Die Ergebnisse sind widersprechend. Über eine gute Ansprechbarkeit des Cushing Diabetes berichteten MOHRIKE und STOTTER, MÖLLER und CRAIG, BREDNOW und JORKE, MOHRIKE, ULRICH und JETZI 1957b. Andere Autoren fanden die Sulfonylharnstoffe beim Cushing Diabetes unwirksam (BARTELHEIMER und MARINO, FAJANS u. Mitarb. 1956). Wahrscheinlich hängt es vom Ausmaß der funktionellen Reserven des B Zellsystems ab, ob die Sulfonylharnstoffe noch wirksam

vgl. S. 69f

Akromegaliadiabetes Auch bei Patienten mit Diabetes bei Akromegalie infolge intrasellarer Tumoren ergaben sich unterschiedliche Behandlungserfolge. In einer Reihe von Fällen gelang die Einstellung mit Sulfonylharnstoffen (MOHRIKE und STOTTER, MOORHOUSE und KARK, BREDNOW und JORKE, FIELD und FEDERMAN, LACHNIT und TRETENHAN, BERGENTHAL u. Mitarb. 1957). Andere Autoren sahen keinen Effekt der Sulfonylharnstoffe bei Akromegaliadiabetes (MOHRIKE und STOTTER, BARTELHEIMER und MARINO, FAJANS u. Mitarb. 1956, FIELD und FEDERMAN, ein eigener unveröffentlichter Fall). Wiederum läßt sich das unter

anlere Diabetiker bei sonst gleichen Kriterien auf die Sulfonylharnstofftherapie an. VON UEXKÜLL (1959) hatte jedoch keine schlechteren Behandlungserfolge bei Diabetikern mit und ohne Hyperthyreose.

Abnorm hoher Insulinbedarf (Insulinresistenz) In einer Reihe von Fällen mit einem abnorm hohen Insulinbedarf (über 200 F/Tag) bei denen sich keine Antikörper gegen Insulin nachweisen ließen wurden Sulfonylharnstoffe eingesetzt. MILLER und CRAIG (1956) erzielten eine mäßige Wirkung von D 860 bei einem

Fall von 'lipo atrophic diabetes' mit 500 E Insulintagesbedarf CREUTZFELDT und SCHLAGINTWIT konnten durch die kombinierte Behandlung mit Insulin und D 860 bei einem Lebercirrhotiker mit einer nicht antikörperbedingten hepatogenen Insulinresistenz den Insulinbedarf von 600 auf 60 E pro Tag senken. Auch in 2 weiteren Fällen mit Lebercirrhose und Diabetes und einem abnorm hohen Insulinbedarf ohne nachweisbare Antikörper gelang durch Gabe von D 860 eine Reduktion der Insulindosis (SCHOFFLING 1957, BILMAN). In einem vierten Fall mit Insulinresistenz (320 E) im Anschluß an einen Ikterus führte die Gabe von BZ 55 nur zu einer vorübergehenden Senkung des Insulinbedarfs auf 30 E (UHR u. Mitarb.).

Etwas anders gelegen ist der Fall von FRIEDLANDER (FRIEDLANDER sowie FRIEDLANDER und BRYANT) weil hier biopsisch keine Leberschädigung gefunden wurde. Bei einem Patienten mit Diabetes mellitus und einer erhöhten Plasma-Insulin-Bindung gelang eine Reduktion des Insulinbedarfes auf 100 E pro Tag.

durch kombinierte Gaben von Sulfonylharnstoffen und Insulin eine trotz relativ hoher Insulindosen (70–120 E) fortbestehende schlechte Stoffwechsellaage zu bessern bzw. das Insulin ganz zu ersetzen (KLOTZ u. Mitarb. 1957, SILVER und NAGEL, CONSTAN 1957). Viele derartige Fälle sind wahrscheinlich gar nicht publiziert worden.

Die Beobachtungen zeigen daß in Fällen von echter Insulinresistenz oder abnorm hohem Insulinbedarf die häufig große therapeutische Schwierigkeiten bereiten ein Versuch mit Sulfonylharnstoffen angezeigt ist. Dabei tritt die Wirkung

schwelle für Glucose

Diabetes mit Inselzelladenom Die Kombination eines Diabetes mit einem Inselzelladenom ist eine seltene Erkrankung. Die Kombination eines Diabetes mit einem Inselzelladenom ist eine seltene Erkrankung. Die Kombination eines Diabetes mit einem Inselzelladenom ist eine seltene Erkrankung.

von D 860
zelladenom
atz zu dem
i Injektion
m Anstieg
umor unter
les Tumors
Da die Be
möglich sein

Lebercirrhose (HAUPT vgl. S. 126). Da beide Krankheiten mit Spontanhypoglykämien einhergehen können, müssen sie zunächst ausgeschlossen werden. Auf jeden Fall bietet sich hier eine interessante diagnostische Möglichkeit deren Branchbarkeit weiter geprüft werden sollte.

v. GIZKEsche Glykogenspeicherkrankheit. In einem Fall von Glykogenspeicherkrankheit der nach Glucagon nicht mit einer Blutzuckersteigerung reagierte, fand BULGARELLI eine gute Blutzuckersenkung nach BZ 55. Diese Beobachtung ist theoretisch interessant, weil sie zeigt, daß eine Blutzuckersenkung nach Sulfonylharnstoffgaben auch zustande kommt, wenn die Leberglykogenolyse bereits stark gehemmt ist, wie sich nicht nur aus der pathologischen Glykogenspeicherung, sondern im speziellen Falle auch aus dem negativen Ausfall des Glucagontestes ergibt.

2. Dauererfolge, Indikation und Kontraindikation, Praxis der Behandlung

a) Das Problem des sog. Sekundärversagens der oralen Diabetestherapie. Im allgemeinen bleibt der Stoffwechsel bei gut auf die Sulfonylharnstoffe reagierenden Patienten auch bei monate- und jahrelanger Therapie kompensiert. Als erste wiesen jedoch HEDSEY und HAOEN (1956) auf die Möglichkeit hin, daß die Sulfonylharnstoffe in einer Reihe von Fällen bei längerer Verabfolgung ihre Wirkung

weisen sich die Fälle jedoch endgültig als refraktär. Dieses Phänomen des Nach-

folgende Autoren hierzu Stellung genommen. HEDSEY und HAOEN (1956), WALD TREIFRUND OTTO (1957), FOLEY u. Mitarb. (1957), HOFFMANN (1958), WELLEN (1959), OTTO BEYDTELDT und OTTO DOTEVALL (1959), STRAUZENBERG, HALLER und MEYER, MEHNERT, CAMERINI, DAVALOS und MARBLE (1959) u. Mitarb. (1959).

Die zunächst alarmierende Beobachtung hat durch diese gründlichen Analysen

durch dauernde Stimulierung erschöpft werden und somit aus dem Überfunktionsdiabetes mit nur relativem Insulindefizit ein echter Insulinmangeldiabetes mit absolutem Insulindefizit wird. Die Häufigkeit dieses Ereignisses wurde unterschiedlich angegeben (bis zu 14%).

Inzwischen ist jedoch geklärt worden, daß hier ganz verschiedene Dinge zusammengebracht wurden. Zunächst einmal können die I. erkrankten in den ersten Wochen nach Behandlungsbeginn entgleisenden Fälle (von manchen Autoren als Sekundärversager im engeren Sinn bezeichnet) im Gegensatz zu den gar nicht entstellbaren Primärversagern ganz unberücksichtigt bleiben, da dieses Ereignis selten

ist. Wichtiger ist das erst nach frühestens 6–8 Wochen auftretende sogenannte Spätversagen der Therapie. Nur diese Gruppe ist interessant und soll nach dem allgemeinen Sprachgebrauch als Sekundärversagergruppe bezeichnet werden. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle kommt es zwischen dem 4. und 6. Behandlungsmonat zum Sekundärversagen (PFEIFFER u. Mitarb. 1957). STRAUZENBERG u. Mitarb. (1958) fanden eine Abhängigkeit im zeitlichen Auftreten des Sekundärversagens von der Güte der vorherigen Einstellung, d. h. bei schlecht eingestellten Diabetikern dekompenzierte der Stoffwechsel nach 3–4 Monaten und bei gut eingestellten erst nach 16 Monaten.

Als häufigste Ursache des Sekundärversagens wurden exogene Faktoren gefun-

entgleist. Es zeigt sich hier lediglich, daß eine erfolgreiche Dauertherapie mit Sulfonylharnstoffen eben nur durchführbar ist, wenn die Regeln der Diabetesdiät genauso wie sonst strikte eingehalten werden. An zweiter Stelle kommen Infekte, Traumen und Operationen in Frage, die bekanntlich auch den Insulin-

Anfang einer dauernden Resistenz gegen Sulfonylharnstoffe ist. Bemerkenswert ist jedoch, daß der Insulinbedarf dann anschließend nicht höher liegt als vor der Sulfonylharnstofftherapie.

dauernd auf einer Sulfonylharnstofftherapie. FELD und OTTO fanden unter ihren 25 Sekundärversagern keinen einzigen Fall, der früher einmal optimal auf die Sulfonylharnstoffe ansprach, während 60% von vornherein eine nur „knapp ausreichende“ Stoffwechsellaage gezeigt hatten. STRAUZENBERG u. Mitarb. hatten unter 1000 Diabetikern 4,2% Sekundärversager. Bei Anschlußnahme nach der Güte der Stoffwechselführung ergab sich ein sekundärer Sekundärversager 6% der stellten

die Durchführung einer Dauertherapie mit Sulfonylharnstoffen werden müssen, um die Zahl der Sekundärversager niedrig zu halten. Wird diese Forderung erreicht, so ergibt sich aus

jeden Falle ein Übergang zum Insulin. Von großem theoretischem Interesse ist, ob der Insulinbedarf nach einem Sekundärversagen der Sulfonylharnstofftherapie größer als vor dem Beginn der

Tablettentherapie ist Einzelbeobachtungen mit Anstieg des Insulinbedarfs wurden mitgeteilt. Die Analyse größerer Patientengruppen ergab jedoch, daß es sich hierbei um Ausnahmen handelt. PFEIFFER u. Mitarb. (1957) fanden bei ihren 41 früher schon mit Insulin behandelten Sekundärversagern nur einen durchschnittlichen Mehrbedarf von 0,7 E Insulin. STRAUZENBERG u. Mitarb. unter ihren 19 vorher mit Insulin behandelten Diabetikern einen durchschnittlichen Insulin mehrbedarf von 1,7 E. Dabei gab es auch Fälle, die weniger Insulin als vorher benötigten. Nur ausnahmsweise hatte der Insulinbedarf deutlich zugenommen. In diesem Zusammenhang ist von Bedeutung, daß bei dauernd insulinspritzenden Diabetikern im Laufe der Zeit eine wesentlich stärkere Zunahme des Insulinbedarfs eintritt. PFEIFFER, SCHOFFLING, STEIGERWALD, TREYER und OTTO (1957) fanden einen durchschnittlichen Mehrbedarf an Insulin von 8,3 E, SCHNEEWEISS einen solchen von 8,6 E bei Berücksichtigung größerer Patientengruppen. Gerade die Tatsache, daß der Insulinbedarf bei Sekundärversagern im Durchschnitt

muß notwendig das Insulindefizit größer werden und damit der Insulinbedarf

stimmung stehen. Denn das Tierexperiment hat ergeben, daß weder nach Teilpankreatektomie (CREUTZFELDT und GELBERG) noch nach Alloxangaben (LAZAROW und TREINEROS) also nach Reduktion der B-Zellmasse die latente diabetische Stoffwechsellaage durch Sulfonylharnstoffe in einen manifesten Diabetes übergeführt werden kann.

Warum in den anderen Fällen, bei denen der Insulinbedarf nicht höher geworden ist — und diese Gruppe ist die weitaus größere — zum Sekundärversagen kommt, läßt sich bisher nicht mit Sicherheit sagen.

β) Indikation und Kontraindikation. Die Indikationen zur Sulfonylharnstoffbehandlung ergeben sich aus den oben besprochenen Kriterien der Einstellbarkeit. In erster Linie kommen also Diabetiker in Frage, die nach dem 40. Lebensjahr erkrankt sind, mit Diät allein eine unbefriedigende Stoffwechsellaage zeigen und noch Glucose ausscheiden und postprandial Blutzuckerwerte über 180 mg % haben, wobei der Insulinbedarf in der Regel nicht über 30 E liegen soll. Es handelt sich in erster Linie um ältere Patienten mit einem leichten Diabetes. Dabei ist

haben Insulininjektion haben auch einmal eine nicht ganz optimale Einstellung mit Sulfonylharnstoffen in Kauf nehmen, weil eine unregelmäßige und falsch dosierte Insulintherapie hier größere Gefahren (vor allem Hypoglykämien) mit sich bringt als eine Sulfonylharnstofftherapie.

Nicht indiziert sind die Sulfonylharnstoffe bei jugendlichen Diabetikern und älteren Patienten mit einer Acidoseneigung, also beim Insulinmangel diabetes. Ferner bei akuten Komplikationen des Diabetes durch Infektionen und Operationen. Allerdings gilt dies in erster Linie für Diabetesfälle, bei denen die Zuckerkrankheit erstmalig bei Gelegenheit eines Infektes oder einer notwendig gewordenen Operation entdeckt wurde. Hier wird man also um kein Risiko

einzugehen, zunächst eine Insulineinstellung vornehmen und die Komplikationen abklingen lassen

Dagegen ist es keineswegs notwendig, bei jedem auf Sulfonylharnstoffe eingestellten Diabetiker, der einen Infekt durchmacht oder operiert werden muß

Infekte

Aber auch bei chirurgischen Komplikationen des Diabetes (diabetische Gangran, Furunkel und Absce

wurden von PROSCHER an einer Diabetesbehandlung Eine gute Wundheilungstendenz bei Abscessen und Gangran sah PROSCHER so wohl nach BZ 55 als auch nach D 860 Sie läßt sich also nicht auf eine bakteriostatische Wirkung zurückführen, sondern muß mit dem Stoffwechseleffekt

1956 DUMMER, 1957, BOLLER und KOCK, STRAUZENBERG und HALLER 1959b) Letztlich wird man von Fall zu Fall entscheiden müssen, ob eine Sulfonylharnstofftherapie weitergeführt werden darf oder nicht Zu fordern ist in jedem Fall eine optimale Einstellung Liegt eine solche vor, wird man auch Operationen unter Sulfonylharnstoffeinstellung vornehmen können, zumal ja jederzeit die Insulintherapie eingeleitet werden kann Unter Umständen ist die Sulfonylharnstofftherapie wesentlich einfacher zu handhaben als die Insulingaben, weil die beim insulinisierten Diabetiker notwendige parenterale Ernährung während und nach der Operation teilweise überflüssig wird (CAVARI u Mitarb, 1959)

und BOCK, IRSAEVS (1959, 1960), worüber auch noch etwas zu sagen ist

sind Eine Inkompatibilität mit den üblichen Infusionslösungen treten von starken Kopfschmerzen bis zu schweren Nausea und Erbrechen auf

Ursache der Besserung wird eine Senkung des Blutlactates durch D 860 erörtert. Ungünstige Beeinflussungen einer Hypertonie durch Sulfonylharnstoffe wurden bisher niemals beschrieben.

Ein spezifischer Einfluß der Sulfonylharnstoffe auf die Verunlipidierungsänderungen

ZEFFREY und SHERRY LACHNIT und TRETENBACH HALLER 1957 DUNCAN und BAIRD BASTENIE u. Mitarb.) wenn auch in einzelnen Fällen deutliche Abfälle zusammen mit der Stoffwechselbesserung beobachtet wurden. Auch bei Patienten mit essentieller Hypercholesterinämie ließen sich keine Senkungen des Serumcholesterinspiegels mit D 860 Dauergaben erreichen (WADDELL).

Ob die Sulfonylharnstoffe bei den ulrigen diabetischen Komplikationen kontraindiziert sind, läßt sich heute bei dem außerordentlich langsamen Verlauf dieser Leiden noch nicht entscheiden. Insbesondere kann noch nicht gesagt werden, ob

ein wesentlicher Einfluß hat, oder ob diese stets einen schicksalhaften Verlauf nehmen. Hinsichtlich der diabetischen *Retinopathie* ergab sich bisher kein sicherer Anhalt dafür, daß diese Komplikation unter einer Sulfonylharnstofftherapie ver-

hinderlich vermutet worden war.

Eine ausgeprägte diabetische oder sonstige *Nephropathie* wird von vielen Autoren als Kontraindikation für eine Sulfonylharnstofftherapie angesehen. Diese Einstellung erscheint uns aus zwei Gründen berechtigt. Einmal kann es beim Vorliegen einer Niereninsuffizienz zu einer verzögerten Ausscheidung und damit zur

GEIL und CZYZEK 1957 STRAUZENBERG und HALLER 1957b)

Die diabetische *Neuritis* ist keine Kontraindikation. BOLLER und KOCK haben den Eindruck, daß eine Insulinbehandlung sich günstiger auf die Neuritis auswirkt als die Sulfonylharnstofftherapie. Diese Erfahrung ist jedoch nicht allgemein mitgeteilt worden, so daß man von Fall zu Fall die Frage entscheiden muß. Das ergibt sich auch daraus, daß BREVENAN eine diabetische Neuritis sah, die seit 3 Monaten bestand und nach Beginn einer D 860 Therapie innerhalb von 8 Tagen verschwand.

Akute und chronische *Lebererkrankungen* stellen nach allgemeinen Erfahrungen keine Kontraindikationen für eine Sulfonylharnstofftherapie dar. Es sind inzwischen viele Diabetiker mit Lebercirrhose ohne negative Einwirkung auf die Leberfunktion mit Sulfonylharnstoffen behandelt worden. Die von BOLLER und KOCK sowie KÜHNLEIN mitgeteilten Beobachtungen über eine Verschlechterung der Lebercirrhose bei 2 Patienten unter einer Sulfonylharnstofftherapie stehen bisher allein da und können bei dem wechselhaften Verlauf von Lebercirrhosen nur mit

Lebercirrhosen ist dagegen eine Sulfonylharnstofftherapie zu veranlassen, zumal in vielen dieser Fälle eine mehr oder weniger ausgeprägte hepatische Insulin

und auch in dem von LASS beschriebenen Fall von FUCHTNER III und LASS 20 mg % und in der Leber des Feten 18 mg % BZ 55 gefunden wurden. Sodann wurden bei Ratten mit allerdings sehr hohen Dosen BZ 55 Aborte und Mißbildungen erzeugt (s. S. 59f). Dazu ist aber zu sagen, daß der Arzt nur selten vor dieser Frage stehen wird, weil in der Regel gravide Diabetikerinnen wegen ihres jugendlichen Alters überhaupt nicht für eine Sulfonylharnstofftherapie in Frage kommen. Es gibt jedoch einige Diabetikerinnen um das 40. Lebensjahr, die so leicht zuckerkrank sind, daß sie mit Sulfonylharnstoffen gut einstellbar sind. Einzelne derartige Fälle sind inzwischen auch mit BZ 55 (GHAYEM und MICHAEL) und D 860 (SUGAR 1957, MOSS u. Mitarb. 1959b) behandelt worden, ohne daß Nebenwirkungen beobachtet wurden. Auf der anderen Seite sind Fälle beschrieben worden, die mit Sulfonylharnstoffen behandelt wurden, wobei freilich keineswegs

dem Grundsatz des *Nil Nocere* auf eine Sulfonylharnstofftherapie zu veranlassen.

szert der Sulfonylharnstoff
Dosen darauf

ab
ne
mit
title

diabetes') durch zusätzliche Sulfonylharnstoffgaben in der Regel nicht zu erreichen (Ausnahmen v. vor allem FABRYKANT 1959). Wirklich indiziert erscheint uns der Versuch einer Kombinationsbehandlung lediglich bei abnorm hohem Insulinbedarf, weil sich hierbei insoweit sehr große Insulindosen einsparen lassen (s. S. 105). Bei nur mäßig erhöhtem Insulinbedarf und nur geringen Insulin-

reicht wurden. Da die Patienten jedoch *wieso* Insulin spritzen müssen ist diese Maßnahme unseres Erachtens nur angebracht *wenn* durch die kombinierte Therapie eine *bessere* Stoffwechsellaage zu erreichen ist als mit Insulin allein. In einer Reihe von Fällen ist das nun tatsächlich der Fall. FABRYKANT (1957, 1958, 1959) behandelte im ganzen 46 labile und 85 stabile Diabetiker kombiniert mit Insulin und D 860 für die Dauer von 12–40 Monaten und sich besonders bei den älteren Patienten eine ausgeglichene Stoffwechsellaage und eine Besserung des Wohlbefindens. Auch VOLK und LAZARUS (1958) berichteten kürzlich über eine Gruppe von 12 Altersdiabetikern, bei denen sie nicht nur durch Dosis-Insulin einsparen konnten sondern auch eine ausgeglichene Stoffwechsellaage als mit allmählicher Gabe von relativ hohen Dosen Insulin erzielten. Die Beobachtungen weisen darauf hin daß die Sulfonylharnstoffe bei bestimmten Diabetesformen Effekte haben die mit Insulininjektionen nicht im gleichen Maße zu erzielen sind. Die mit Ausnahme der größeren Serie von FABRYKANT meist nur als Einzelfälle beschriebenen Besserungen bei labilen jugendlichen Diabetikern sind schwer zu deuten, da sie oft erst nach Wochen oder monatelanger durchgeführter Kombinationstherapie auftreten. Man muß hierbei wohl an eine Beeinflussung des Leberstoffwechsels denken. Da

diabetiker auf einem spezifischen Wege günstig beeinflussen. Sie stützen in jedem Falle die Ansicht, daß einigen Formen des menschlichen Diabetes eine Störung zugrunde liegt, die unter Umständen durch die Sulfonylharnstoffe besser beeinflußbar ist als durch exogene Insulingaben (vgl. S. 132f).

Bemerkenswert ist sodann ein Bericht von SILVER und NAEEL (1957). Die

Insulindosis (durchschnittlich 120 Einheiten pro Tag) wurde nach 4 Monaten begann der Insulin vollständig fortgelassen werden (in einem besonderen Falle betrug der Insulinbedarf 120 Einheiten vor Beginn der Kombinationstherapie). Auch in den restlichen drei Fällen war eine bemerkenswerte Reduktion des Insulinbedarfs möglich. Es

toleranz nach 2 bis 17 monatiger D 860-Therapie aufwiesen, glauben die Autoren die Möglichkeit einer Diabetesprophylaxe durch Sulfonylharnstoffgaben grund-

Kritik und Gewissenhaftigkeit ans Werk gegangen werden, um eine höchst problematische Auswertung der Sulfonylharnstofftherapie in schwer kontrollierbare Bereiche zu verhindern

6) Praxis der Behandlung. Die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe ist begrenzt. Wie im pharmakologischen Abschnitt ausgeführt wurde (s. S. 55f.), besteht eine

Schema bewahrt Anfangsdosis 3×2 Tabl zu 0,5 g HZ bis oder D 860 1/2 bis 1/3 bis wird beibehalten, wenn keine Wirkung auf Blutzucker und Glucosurie eintritt. Nach 4—5 Tagen (in Ausnahmefällen 7 Tagen) wird man den Behandlungs-

zurückgegangen Wegen der

zu 1/2 bis 1/3 der Tagesdosis zu teilen. Meist genügt die Dosis 1/2 bis 1/3

Insulin nicht wurde in besonderen Fällen auch die sog. *intermittierende Stoßtherapie* empfohlen (BERTRAN BENDTFELDT und OTTO 1930, BROGLIE u. Mitarb. 1936, MURRAY und WANG) u. a. m.

Stoßbehandlung mit D 860 durchschn.

(1–53 Tage) beim BZ 55 waren es

Abgesehen davon daß man längere Zeiten auch im Anschluß an ein strenges Diätregime oder nach Absetzen von Insulin bei leichten Diabetes fallen sehen kann, entfällt heute der Hauptgrund für eine derartige Therapieform

aus dem D 860 erwiesen ist, erscheint die Stoßtherapie nicht mehr empfehlenswert, da sie die Kontrolle unnötig erschwert und keine offensichtlichen Vorteile

erzielt. Alle Versuche durch einleitende Insulingaben oder extreme Diätmaßnahmen eine bessere Ausgangslage zu schaffen, sind problematisch, da hierbei bestenfalls eine knapp ausreichende Einstellung zu erreichen ist, die bereits den Keim zu einer späteren Entgleisung des Stoffwechsels im Sinne des Sekundär

Diabetes in Form einer vorübergehenden kombinierten Gabe von Insulin und Sulfonylharnstoffen erfolgen.

Das abrupte Fortlassen des Insulins ist immer dann zu empfehlen, wenn

der Insulinbedarf des jeweiligen Falles gewinnt und unter Umständen sogar die gar nicht so seltenen Fälle ausschließen kann, die überflüssigerweise mit Insulin behandelt wurden und bei denen natürlich auch eine Tablettenbehandlung überflüssig ist. Kommt es während des Insulinversuches wider Erwarten zu einer Abnahme

des Insulinbedarfes, so kann man den Fuß auf die Restglucosewerte abwarten oder die Insulindosis um 30–40% kürzen und gleichzeitig Sulfonylharnstoffe verabreichen, wobei es bei positiv

reagierenden Fällen nicht zu einer Glucosurie kommen darf. In den nächsten Tagen wird dann unter Fortführung der Sulfonylharnstofftherapie ein stufenweiser Abbau der gesamten Insulindosis versucht. Dabei kann es bei stark reagierenden Patienten zu hypokaliämischen Reaktionen kommen, weshalb eine besonders

Die Frage, ob eine Ein- oder Umstellung auf Sulfonylharnstoffe nur stationär oder auch ambulant durchzuführen ist, wird unterschiedlich beantwortet. Während zahlreiche Autoren eine ambulante Ein- oder Umstellung von Diabetikern für zu riskant halten, wird die ambulante Einstellung von anderen nicht generell verneint. SCHOFFLING, PFFLIDER, TRFNER u. Mitarb. (1957) wissen darauf hin

Umstellungsversuche vorgenommen werden weil sich das tatsächliche Inein-
 ander von Stoff
 kamischen
 larstellt in
 re Autoren
 beschrieben Fälle von Coma diabeticum bei ambulanten Umstellungsversuchen
 (DUNCAN und BAIRD MCTING 1937) Schon diese Tatsache mahnt zu großer
 n die nied
 on Neben
 wirkungen bei steigender Dosis wächst, was als ein = 1000 mg (1000 mg und 1000 mg)

Die tägliche *Erhaltungsdosis* während der Dauertherapie beträgt für D 860 im allgemeinen 0,5–1,0 g (1–2 Tabl.). Nur wenige Patienten kommen mit einer halben Tablette täglich aus, 10–20%. Ferner zeigen nach verschiedenen Statistiken 3–4 Tabl. (SCHOPPLING, PFEIFFER TRESENER u. Mitarb. 1957, SEIDLER u. Mitarb. STUTTER 1957). Mit BZ 55 lassen sich mehr Patienten mit einer halben Tablette täglich kompensiert halten. Die Mehrzahl benötigt allerdings wie beim D 860 1–2 Tabl. Höhere Dosen von BZ 55 sind nur selten notwendig. Hieraus ergibt sich in der Dauertherapie eine etwas stärkere Wirksamkeit des BZ 55 (BERTRAM 1954a), die mit der längeren Halbwertszeit zusammenhängt. So daß mit einer deutlich höheren Quote an Nebenwirkungen erhaftet wird.

3 Nebenwirkungen, Überempfindlichkeit, Koma und Todesfälle

Aus den meisten Arbeiten über BZ 55 und D 860 bzw. anders jedoch aus den angloamerikanischen Berichten geht hervor, daß Nebenwirkungen und vor allem Überempfindlichkeiten bei einer Therapie mit BZ 55 wesentlich häufiger vorkommen als beim D 860. CAMERINI DAVAZON, REUTEMANN u. MARBLE beobachteten in 92% ihrer 270 mit BZ 55 behandelten Fälle Nebenwirkungen. HIRTLEY (1957) ermittelte bei einer Sammelstatistik über 715 mit BZ 55 behandelte Fälle 54% Nebenwirkungen. Nach BERTRAM (1954) liegen diese Zahlen für Deutschland günstiger. Beim D 860 wurden aus dem gesamten aus der ganzen Welt weniger Nebenwirkungen beobachtet. Die von SCHOPPLING, PFEIFFER TRESENER u. Mitarb. (1957) für Frankfurt angegebene Zahl von 10% Nebenwirkungen bei 759 Patienten, die zur Unterbrechung der oralen Therapie Anlaß gaben, stimmt gut mit der Zahl von 15% von 9168 Patienten überein. Bei D. DONOVAN für die USA fand Wegen dieser Unterschiede wurde in den USA und in Großbritannien das BZ 55 überhaupt nicht in den Handel gebracht. Im folgenden sollen die verschiedenen Nebenwirkungen jeweils getrennt für BZ 55 und D 860 besprochen werden.

a) Hypoglykämien. Im ganzen gesehen sind hypoglykämische Reaktionen nach BZ 55 und D 860 selten. Zunächst wurden sie nur beim Übergang von der Insulin- auf die Sulfonylharnstofftherapie beobachtet und zwar bei gleichzeitiger Gabe beider Wirkstoffe. Niedrige Blutzuckerwerte (unter 60 mg %) wurden aber auch bei alleiniger Sulfonylharnstofftherapie verschiedentlich bestimmt, ohne daß dabei subjektive Erscheinungen eines Schocks bestanden. Später kamen vereinzelt schwere Schockzustände mit Bewußtlosigkeit und Lähmungen nach Art einer Hemiplegie zur Beobachtung. Diese Zustände können besonders beim BZ 55 wegen seiner langsameren Elimination stark protrahiert verlaufen und erinnern an den Schock nach Depot-Insulinen. Wenn diese Zustände auch sehr selten sind (sicher wesentlich seltener als bei der Insulintherapie), so muß man doch wissen, daß sie vorkommen können und eine entsprechende Therapie mit großen parenteralen Glucosegaben einleiten.

Nach BZ 55 wurden schwere Hypoglykämien von BENDTSCHEIDT u. Mitarb. (1957), MELLA (1957) und LAURITZ (1957) und LAURITZ u. Mitarb. (1957) beobachtet. Auch von HOFSTETTER und RANZ (1957) endete ein Fall von Hypoglykämie mit dem Tode. Der Patient war ein Diabetiker, der nach einer Addison-Krankheit, der zur Anregung des Appetits BZ 55 erhielt. Die besondere Empfindlichkeit des Nebenniereninsuffizienten ist nach den tierexperimentellen Erfahrungen (vgl. S. 88) nicht erstaunlich.

Nach D 860 beobachteten LEUKOWITZ u. Mitarb. sowie MCHENDEY je einen Fall von Bewußtlosigkeit. Der Patient von MCHENDEY (ein 84-jähriger Cerebral- sklerotiker) starb in der Hypoglykämie. Der niedrigste gemessene Blutzucker betrug 26 mg %.

β) Hautreaktionen. Nahezu von allen Autoren wurden bei einigen Patienten allergische Hauterscheinungen im Verlaufe der Sulfonylharnstofftherapie beobachtet. Übereinstimmend werden diese Veränderungen, die in Form von Juckreiz, Urticaria, toxischem Exanthem, Erythema nodosum und Dermatitis bestehen nach BZ 55 deutlich häufiger gesehen (3–5% der Fälle) als nach D 860 (0,4–0,6%). Die höchste Anzahl von Hautreaktionen nach BZ 55 fanden WOLFF u. Mitarb.

rungen meist im Anfang der Sulfonylharnstofftherapie auftreten, sah KRESBACH ein ausgedehntes und hartnäckiges Erythemafiguratum ähnliches Exanthem erst nach 2jähriger D 860 Therapie.

Häufig vertragen Patienten D 860 ohne Schwierigkeiten Sulfonylharnstoffe vor, die gebunden sein kann. Derartige Fälle „gekreuzter Allergie“ sind von BERTRAM,

Versuch unternehmen können. In der Regel sollte man von derartigen Maßnahmen jedoch absehen, da die Hautveränderungen bisweilen nur der Anfang von schweren allgemeinen toxischen Reaktionen sind. So kam es im Anschluß an eine Haut

ROTH und BALZERREIT)

tn ist aber darauf Komplexität dieser toxischen Systems und der Blutgerinnung führen kann (STICH, MARX und LUKKARDT). Leichtere Veränderungen der Leukocyten und Thrombocytenzahl kommen auch bei

penien bzw. Agranulocytosen nach D 860 Therapie.

müssen mit großer Wahrscheinlichkeit als interkurrente Hepatitis angesprochen werden da sie sich nicht häuften (im Gegensatz zu den Beobachtungen beim Chlorpropamid und Metahexamid s S 143 und 146) Die Gelbsucht in dem Fall von TULLOCH (1958) trat im Rahmen schwerer anderer allergischer Reaktionen auf (Fieber Thrombocytopenie exfoliative Dermatitis) und kann nicht als Beweis für eine Lebergiftigkeit des BZ 55 angesehen werden In dem von CAMERINI DAVALOS ROOT und MARBLE beobachteten tödlich endenden Ikterusfall lag eine cholestatische Hepatose vor Da außer diesem Fall nur noch von WILD und LINDEN ein Fall von cholestatischer Hepatose nach BZ 55 beschrieben wurde kann diese Komplikation nicht als typisch für das BZ 55 angesehen werden zumal es auch bei der Patientin von WILD und LINDEN gleichzeitig zu einem allergischen Hautexanthem und zu einer aufsteigenden Polyneuritis kam Die von MARBLE und CAMERINI DAVALOS (1957) gefundene leichte Erhöhung der alkalischen Serum

BZ 55 allerdings häufiger pathologische Leberfunktionsproben als bei Diabetikern die Insulin oder D 860 erhielten In systematisches Abklingen des Serumalbumins und Gesamteiweißes das MITTIG (1957) beschrieb wurde von anderen Untersuchern nicht festgestellt

Biopsische und autopsische Untersuchungen an Patienten die längere Zeit

dagegen keine weiteren Veränderungen Derartige Beobachtungen sind freilich mit großer Vorsicht zu beurteilen da Leberparenchymprozesse bekanntlich völlig unberechenbar verlaufen können (Weiteres zu dieser Frage s S 136f)

D 860 Toxische Leberschaden sind bisher für D 860 nicht nachgewiesen worden Einzelne Gelbsuchtsfälle wurden jedoch auch unter diesem Medikament gesehen und als interkurrente Virushepatitis gedeutet (MOHNIKE ULRICH und JUTZI 1957c SEIDLER u Mitarb 1957 GREIF 1959) da sich gegenüber unbehandelten Diabetikern keine Häufungen fanden Bei dem von SEIDLER u Mitarb beschriebenen Fall von akuter Leberdystrophie dürfte es sich ebenfalls um eine maligne Virushepatitis gehandelt haben Dieser Schluß erscheint nach den inzwischen berechtigten Es erübrigt sich Leberfunktion der behandelten Patienten feststellten Das Verhalten besonders gründlich von FÜRTH

zu erwähnen die eine Verschlechterung eines bereits bestehenden Leberleidens unter der D 860 Therapie erwähnen (KUHNELEIN 1957 MEHNERT und GEORCH 1959 LAWRENCE) Hieraus läßt sich unseres Erachtens lediglich ableiten daß die von einigen Autoren diskutierte Lebertherapie mit Sulfoniharnstoffen bei Nichtdiabetikern (vgl S 136) mit großer Zurückhaltung zu betrachten ist

Pathologische Befunde bei Diabetikern die langfristig D 860

zuzuordnen und bei unbehandelten oder insulinierten Diabetikern in gleicher Häufigkeit anzutreffen.

e) Nierenveränderungen Geringfügige Änderungen der Elektrolytausscheidung unter BZ 55 wurden von FRAENKEL und SCHILZ beschrieben. Sie fanden bei Belastungen mit Natrium eine positive Natriumbilanz. MORISKE ULRICH BIERGEIL und CZYZYK (1957) sahen dagegen unter D 860 eine vorübergehende Zunahme der Natriumausscheidung und eine verstärkte Diurese. Nach OTTO (1957) kommt es unter D 860 bei Dosen über 10 g täglich (nicht jedoch unter

allergischen Reaktion auf BZ 55 eine Oligurie und Proteinurie. Der Patient erholte sich. Die Agranulocytosefalle nach BZ 55 von VAPPA FLENTES u. Mitarb. sowie PAGE u. Mitarb. starben unter dem Bild der Anurie. KLEIBEL und FRANK sahen 2 Fälle von akuter Glomerulonephritis unter BZ 55, von denen 1 Patient starb. SCHWALL und WIENER schließlich beobachteten eine Patientin, die unter D 860 ein akutes nephritisches Syndrom bekam, das sich nach Absetzen des Medikaments wieder völlig zurückbildete.

Eine direkte Nierentoxizität kommt nach den angeführten Erfahrungen an zahlreichen Patienten weder dem BZ 55 noch dem D 860 zu. Dennoch ist die Verwendung der Substanzen wegen der Kumulationsgefahr bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz nicht empfehlenswert, zumal einzelne Verschlechterungen einer diabetischen Nephropathie beschrieben wurden (MORISKE ULRICH BIERGEIL und CZYZYK 1957, STRALZENBERG und HALLER 1959b, vgl. S. 111).

g) Nervensystem Im allgemeinen bewirken die Präparate D 860 und BZ 55 keine zentralnervösen Störungen. Sehr selten kommt es bei höherer Dosierung zu leichtem Kopfdruck, Benommenheit und Schwindel, wobei keine besonders niedrigen Blutzuckerwerte vorliegen. Es handelt sich dabei um ähnliche, jedoch wesentlich geringere Symptome wie sie auch mit Ethylpropamid beobachtet werden (s. S. 143).

BZ 55 Schwere Schädigungen des Nervensystems auf allergischer Grundlage sind vereinzelt mitgeteilt worden. Bei Betrachtung der Gesamtzahl der inzwischen behandelten Fälle jedoch Raritäten. BARTLEHNER (1957) beschrieb eine letal verlaufende Encephalomyelitis. MAIER (1957) einen Todesfall mit hochgradigem perivaskulärem Hirnödem. Beide Fälle hatten zunächst auf die BZ 55-Behandlung mit einem Arzneimittelerxanthem reagiert. Die gleiche Vorgeschichte ergibt sich bei der von DOMANOWSKI u. Mitarb. beschriebenen schweren Polyneuritis vom Landry'schen Typ und bei der von WILD und LINDEN mitgeteilten Patientin mit aufsteigender Polyneuritis, die allerdings noch zusätzlich eine cholestatische Hepatose erlitt. FLETSCHER (1957) beobachtete einen Patienten, der 4 Monate nach Beginn einer BZ 55-Therapie an Kopfschmerzen, Parästhesien und Sch

systems unter D 860 fehlen. Lediglich FLETSCHER sah das Auftreten von typischen diabetischen Neuropathien kurz nach erfolgreicher Kontrolle des Diabetes. Er

die Hypoglykämie jeweils begleitenden, für die Insulinwirkung charakteristischen Stoffwechselveränderungen fragen und schließlich nach Wirkungen auf den Leberstoffwechsel suchen

1 Plasmainsulinbestimmungen

Die Ergebnisse der Plasmainsulinbestimmung beim Menschen sind widersprechend. Einerseits wurden mit Hilfe der Diaphragmamethode bis 120 min nach Gabe von D 560 oral und i.v. weder bei gesunden Menschen (RENOUD u. Mitarb. 1957, SELTZER und SMITH, CUGADDA u. Mitarb.) noch bei Altersdiabetikern (SELTZER und SMITH, CUGADDA u. Mitarb., WEAVER u. Mitarb.) ein Anstieg der Insulinaktivität im peripheren Blut gefunden. Dabei erwies die Diaphragmamethode durchaus ihre Brauchbarkeit in den Händen der gleichen

..

Nebenhodenfettgewebes der Ratte konnten nach i.v. Gabe von BZ 55 weder im peripheren noch im Lebervenenblut von gesunden Menschen Anstiege der Plasma insulinaktivität verzeichnet werden, was nach Glucoseinjektionen durchaus der Fall war (HUMBEL u. Mitarb.). Den negativen Ergebnissen stehen jedoch auch eindrucksvolle positive gegenüber. VALLANCE OWEN u. Mitarb. sowie GAMBASSI und PIRELLI sahen mit Hilfe der Diaphragmamethode, PFEIFFER u. Mitarb. (1959 b und c) mit Hilfe der Fettgewebismethode sowohl bei Gesunden als auch bei Altersdiabetikern (nicht dagegen bei jugendlichen Diabetikern) nach oraler und i.v.-Gabe von Sulfonylharnstoffen parallel zum Blutzuckerabfall einen bemerkenswerten Anstieg der Plasmainsulinaktivität.

Auffällig ist freilich, daß die Autoren, die nach Sulfonylharnstoffen keinen Anstieg der Plasmainsulinaktivität fanden, diesen nach Glucosegabe bei den gleichen Diabetikern (SELTZER und SMITH, CUGADDA u. Mitarb.) oder bei Stoffwechselgesunden (HUMBEL u. Mitarb.) nachweisen konnten, während umgekehrt diejenigen, die nach Sulfonylharnstoffen einen Anstieg sahen, bei den gleichen Zuckerkranken diesen Anstieg nach Glucosegabe vermißten (PFEIFFER u. Mitarb. 1959 b und c). An einer Unempfindlichkeit der jeweils verwandten Methode können

Kreislauf gelangt. Eine weitere, bisher überhaupt noch nicht zu beantwortende Frage ist, ob eine Insulinfreisetzung beim Diabetiker nur bei der ersten Applikation des Medikamentes eine Rolle spielt oder auch bei der Dauertherapie. Bei gesunden Menschen wurde nach mehrtägigen BZ 55 Gaben eine erhöhte Insulinaktivität im Plasma bisher lediglich von ATMAN und KULKARNI mit der Diaphragmamethode nachgewiesen.

2 Potenzierung der Insulinwirkung und Insulinabbau

Zunächst muß noch kurz erörtert werden, ob die Wirkung von endogenem oder exogenem Insulin durch die Sulfonylharnstoffe verstärkt wird. Die klinische Beobachtung zahlreicher Untersucher, daß die Insulindosis beim einfachen Insulinmangeldiabetes des Jugendlichen durch zusätzliche Gaben von Sulfonylharnstoffen in den allermeisten Fällen nicht reduziert werden kann,

nicht erhöht (KIRTLEY u. Mitarb. 1956; FARANS u. Mitarb. 1956; HEINEMANN u. Mitarb. 1956; CONSTAM u. Mitarb. 1956; COX u. Mitarb. 1956a; BASTFIE u. Mitarb. 1957; BUTTERFIELD u. Mitarb. 1957; MOHRKE, CZYZYK und LERICH 1957). Auch bei zwei total pankreatektomierten Menschen war der Blutzuckerabfall nach intravenöser Insulingabe nicht steiler oder stärker, wenn gleichzeitig mit dem Insulin 20 g D 860 in injiziert wurden (CRUTZGER u. KUMERLE und EFRAN). Einige Autoren beschrieben jedoch eine erhöhte Insulinsensibilität, das heißt einen steileren und früheren Blutzuckerabfall unter Sulfonylharnstoffgaben bei Diabetikern, die an sich nicht auf die Sulfonylharnstofftherapie ansprachen (BARTEHEIMER und MARINO, MIRSKY und DIENOTT, HALLER 1957). Praktisch dürfte jedoch dieser Effekt keine Bedeutung haben, so daß die Annahme einer Beeinflussung der umstrittenen Insulinase durch die Sulfonylharnstoffe nicht gerechtfertigt ist. Untersuchungen über eine Veränderung des Insulinabbaus durch Sulfonylharnstoffe, die mit Hilfe von 125 I markiertem Insulin beim Menschen durchgeführt wurden, lieferten negativ (COX u. Mitarb. 1956a; BOINGER und GRADY, WEAVER u. Mitarb.). Die von MIRSKY, PRIVATTI und GUTELSON zwar nicht für die initiale

auch S. 65f.)

3. Rucke Blutuckerenkung und Wirkung auf verschiedene durch Insulin beeinflussbare Stoffwechselproben

Die unterschiedliche Stärke und Geschwindigkeit des Blutzuckerabfalls bei Gesunden und Diabetikern nach einmaliger oraler oder besser noch in Gabe von Sulfonylharnstoffen spricht einleuchtend für die entscheidende Bedeutung der Funktionsfähigkeit des β -Zellsystems für den akuten Blutzuckerabfall. Nach oraler Gabe von D 860 fällt bei Gesunden innerhalb der ersten Stunde der Blutzucker rasch ab und erreicht innerhalb von 2 Std. wieder seinen Ausgangswert (DIENOTT und MIRSKY). Die Blutzuckerkurve erinnert an die Wirkung in injizierten Insulins mit der einzigen Ausnahme, daß es bei höheren Sulfonylharnstoffdosen gegenüber Insulin zu einem verzögerten Wiederanstieg des Blutzuckers kommt. Bei Diabetikern, die auf eine Sulfonylharnstofftherapie ansprechen, schließt der initiale Blutzuckerabfall statt dessen an den Blutzucker allmählich aber kontinuierlich über 4 Std. lang ab (MIRSKY, DIENOTT und UNGER). Da das Ausmaß der Blutzuckerenkung weitgehend von der Schwere des Diabetes abhängt, wurde sie in Form des sog. Halbtitenschnelltestes zur Beurteilung des zu erwartenden Therapieeffektes benutzt (S. 103). Am eindrucksvollsten zeigt sich der unterschiedliche Blutzuckerabfall bei Gesunden und Diabetikern bei in Injektion von 1–2 g D 860 (PREFERR u. Mitarb. 1955) oder D 860 (HALLER, DE MEUTTER u. Mitarb. 1954; COX und MARINO und GUTELSON 1958a und b). Die einheitlichen Versuchsergebnisse zeigen eindeutig, daß eine Reduktion der Inseln funktion, wie sie in jedem Falle für den Diabetes charakteristisch ist, den Blutzuckerabfall nach Sulfonylharnstoffgaben vermindert. Die Beobachtung fällt als eines der stärksten Argumente für die Insulinssekretionsstimulierung durch die Sulfonylharnstoffe auch beim Menschen. Beim Stoffwechselgesunden kommt kaum eine andere Erklärung für den raschen Blutzuckerabfall in Frage. Schwierigkeiten bereiten jedoch die Verhältnisse beim Diabetiker. Denn auch bei Diabetikern, die auf eine Sulfonylharnstofftherapie ansprechen, fanden PREFERR u. Mitarb. (1959a) sowie VALLANCI, GREGG u. Mitarb. (1959) die gleichen Anstiege der Insulinaktivität im peripheren Blut wie bei Gesunden, ohne daß der Blutzucker entsprechend rasch absinkt. Außerdem war die Plasmainsulinaktivität

bereits wieder normal, wenn der Blutzucker noch weiter abfiel. Diese Diskrepanz lenkt unsere Aufmerksamkeit automatisch wieder auf einen spezifischen Effekt auf die Glucoseabgabe der Leber, was beim Altersdiabetiker eine besondere Rolle spielen dürfte. KAUF untersuchte, ob der Blutzuckerabfall nach 1 v-Gabe von D 860 durch das Vorliegen einer Lebercirrhose beeinflusst wird. Er stellte fest, daß bei Lebercirrhotikern mit und ohne Diabetes der initiale Blutzuckerabfall sich nicht signifikant von Lebergesunden mit und ohne Diabetes unterscheidet, während Lebercirrhotiker mit und ohne Diabetes sich durch eine herabgesetzte Insulinempfindlichkeit auszeichnen (WAIFE u. Mitarb., KAUF, CREUTZFELDT

ZAROWITZ und EIS haben vorgeschlagen, die 1 v-Sulfonylharnstoffbelastung

über das Ausmaß der Stoffwechselstörung gibt, was für den Kliniker ja von erheblicher Bedeutung ist und aus dem Ausfall eines der gebräuchlichen Glucose toleranztests meist abgelesen werden kann. Nach unseren Erfahrungen ist das

1 v-Sulfonylharnstofftest jedoch eine Ab

häufig eine pathologische Glucosetoleranz haben) ja einen normalen initialen Blutzuckerabfall und einen verzögerten Wiederanstieg des Blutzuckers nach Sulfonylharnstoffinjektionen fand. In jüngster Zeit wurde gezeigt, daß beim

BUTTERFIELD u. Mitarb., CRAIG u. Mitarb., STRAUZENBERG und HALLER) Nun besteht freilich Einigkeit darüber, daß die arteriovenöse Blutzuckerdiffferenz eine sehr unsichere Größe ist. Nachdem zeigten MADISON u. Mitarb. (1959), daß auch nach langsamer peri

Technik die Glucoseaufnahme der Peripherie vor und nach mehrföhriger D 860 Therapie bei Altersdiabetikern und fanden die Blutzuckerschwelle oberhalb

Nach D 860 fehlte der scharfe Abfall der Aktivitätskurven wie es für Insulin charak

Mitarb (1959) verliefen etwas anders. Die Plateaubildung trat nach Insulin nicht immer, nach D 860 jedoch regelmäßig auf. stattdessen zeigten sich auch nach D 860 bei Gesunden Anzeichen gesteigerter peripherer Assimilation. Bei Diabetikern fehlten sie trotz guter Blutzuckersenkung. In weiteren Untersuchungen fanden SEARLE u Mitarb (1960) daß trotz der fehlenden peripheren Wirkung (gemessen am Verhalten der spezifischen Aktivität der Plasma-glucose) nach D 860 bei Diabetikern und Gesunden die gleiche Menge von markierter Glucose zu $^{14}\text{CO}_2$ oxydiert und ausgeatmet wird wie nach einer gleich blutzuckerwirksamen Dosis Insulin. Sie sehen in ihren Untersuchungen daher ein Argument für die Insulin freisetzung aus den B Zellen durch die Sulfonylharnstoffe. Das Verhalten des respiratorischen Quotienten und die Stickstoffbilanz bei Diabetikern unter dem Einfluß der Sulfonylharnstoffe wurde von REYNOLD u Mitarb (1957) sowie GOETZ (1957) geprüft. Bei beiden Untersuchungen blieb eine Änderung aus.

Der Muskelglykogengehalt von Diabetikern nimmt unter einer Sulfonylharnstofftherapie nicht zu (BERINGER und LINDNER). Diabetiker die mit Insulin behandelt werden haben einen höheren Muskelglykogengehalt als Diabetiker die

zuckerwerte günstig beeinflußt werden (STOTTER u Mitarb 1956 DUNCAN u Mitarb, HIRSTLEY u Mitarb, FAJANS u Mitarb, MILLER und CRAIG 1956 MOORHOUSE und KARK 1956, REYNOLD u Mitarb 1956 VOLK u Mitarb 1956 MOHRKE CZYZYK und ULRICH, BAIRD und DUNCAN, BASTENIE u Mitarb, BUTTERFIELD u Mitarb 1957, HALLER, STOWEES u Mitarb 1954 SPANIER BALZ und

zuckers erstreckt

Uneinheitlich sind die Ergebnisse über den Abfall des anorganischen Phosphors im Serum. Eine leichte Senkung bei Gesunden und Diabetikern wurde von GOETZ u Mitarb, MOHRKE, CZYZYK und ULRICH (1957) sowie FRAWLEY u Mitarb (1957) beschrieben, von anderen Autoren vermißt (REYNOLD u Mitarb 1956 MOHRKE u Mitarb, CROWLEY u Mitarb, STRAUZENEGGER und HALLER). LACHNIT und TRENNHAHN beobachteten einen stärkeren Abfall des Serumphosphors nach Glucosebelastung wenn Diabetiker einige Tage mit Sulfonylharnstoffen behandelt wurden. Die einmalige Gabe von Sulfonylharnstoffen genugte für diesen Effekt.

Hyperglykämie nach Glucosebelastung unbeeinflusst bleibt (REYOLD u. Mitarb. 1956, MOORHOUSE und KARK 1956, MILLER und CRAIG 1956, MOORHOUSE u. Mitarb. 1957, BONHOTE 1957, BAUER 1959) M. MILLER u. Mitarb. 1957, die Hemmung der Glucoseabsorption -

1. Anstieg der α -Ketoglutarat-
nur die Ver wandlung
tose in Glucose durch S
spricht für eine

Quantitative
Diabetikern unter
und KEINL 1957
7 -

Sulfonylharnstoffe
den

2. In den Fällen von W. 1957, der gleiche Effekt hat, ist Insulin
therapie in den Fällen von W. 1957, der gleiche Effekt hat, ist Insulin
D 860 jedoch wirksamer

SWANSON untersuchten im
Bereich der Glykolyse die Phosphatzyklus und des Citronensäurezyklus
Bei unbehandelten Diabetikern fand sich für zahlreiche Enzyme eine adaptive
Erhöhung. Diese Veränderungen werden durch
oder
den g
Effekt

3. Die Aktivität gesteigert wurden die ge
schwindigkeitslimitierende Schritte katalysieren. So wurde eine Aktivitäts
steigerung der Glucokinase, der Fructose 6 Phosphatkinase, der Phosphotriose
Isomerase und des Malatenzyms gefunden.

4. Anpassung im Sinne einer Verbesserung der
Glucoseutilisation. Weitere Untersuchungen

bei Altersdiabetikern die
heftige Senkung der Blau

Mitarb konnten die von ihnen an Rattenleberschnitten *in vitro* nachgewiesene Hemmung auf die Ketogenese durch Sulfonylharnstoffe auch an menschlichen Leberschnitten bestätigen. Die etwas geringere Wirkung erklärt sich aus der Tatsache, daß die Patienten von denen die Leberschnitte stammten während der Operation Glucose erhielten, die Ratten jedoch nüchtern waren.

5 Beeinflussung der Glucagonwirkung

Von zahlreichen Autoren wurde untersucht, ob die Glucagonhyperglykämie beim Stoffwechselgesunden oder Diabetiker durch die Sulfonylharnstoffe abgeschwächt oder aufgehoben wird. Übereinstimmend wurde von zahlreichen Untersuchern eine normale Glucagonreaktion nach einmaliger oder längerer Behandlung mit Sulfonylharnstoffen gefunden (TOTTER u. Mitarb. 1956, FAJAN u. Mitarb. 1956, KIRTLER u. Mitarb. 1956, COX u. Mitarb. 1956a, MILLER und CRAIG CONNAN u. Mitarb. RECKENDEL 1956, BUTTERFIELD u. Mitarb. GORMAN und WEAVER). Eine geringe Abschwächung der Glucagonwirkung wiesen GOLDNER, WEISENFELD und HUGHES bei einer größeren Gruppe von Stoffwechselgesunden fest. Ein jedoch keinen Auswirkung einer ein Effekt völlig unter täglichen Glucagoninjektionen und fand einen gesteigerten Eiweißkatabolismus. Gaben von BZ 50 beeinflussten die negative Stickstoffbilanz unter Glucagon jedoch nicht.

6 Beeinflussung der Nebennierenrinneinfunktion

Verschiedene Autoren beschäftigten sich mit der Frage, ob die einmalige oder dauernde Gabe von Sulfonylharnstoffen die Ausscheidung von 17-Ketosteroiden und Corticoiden bei Diabetikern beeinflusst. Es konnte jedoch keine Änderung der Steroidausscheidung im Sinne einer signifikanten Zu- oder Abnahme festgestellt werden (PFFIFFER, SCHOPFLIN und STEIGERWALD 1956, RAUSCH u. Mitarb. 1957, GUTMAN u. Mitarb. 1957). In Diabetikern war nach Sulfonylharnstoffgaben nicht erhöht (RAUSCH, STROOMANN und SALER 1957). Ferner wurde der Anstieg der 17-Hydroxycorticoiden im Plasma

Diabetikern nach ACTH-Gabe einen etwas geringeren Anstieg der 17-Ketosteroidausscheidung im Urin.

Aus den Untersuchungen läßt sich der Schluß ziehen, daß die Nebennierenrinne durch therapeutische Sulfonylharnstoffgaben nicht signifikant beeinflusst wird.

7 Das Inselsystem von Diabetikern nach Sulfonylharnstofftherapie

Obwohl es sich hierbei um pathologisch-anatomische Befunde handelt, seien die bisher an den Langerhansschen Inseln von Diabetikern nach Sulfonylharnstofftherapie erhobenen Befunde in diesem Abschnitt als behandelt, weil sie im Zusammenhang mit dem Interesse an der Inseltherapie stehen. (BARNER und RYAN 1956b, CRUTZFELDT 1956, GERTS 1956a und b). Das

Ergebnis ist völlig einheitlich. Es fanden sich nämlich keine Veränderungen, die mit Sicherheit auf die Therapie bezogen werden konnten. Die A-Zellen waren

fanden sich hyalinisierte Inseln und Inselabschnitte. Aus der von GEYTS gegenüber unbehandelten Diabetikern gefundenen geringen Häufung von Inselhyalinosen lassen sich bei der beschränkten Zahl der untersuchten Fälle keine Rückschlüsse ziehen. Die A-B-Zellrelation unterschied

Diabetikern nicht mit Sicherheit nachzuweisen. Diese Frage ist allerdings sehr schwer zu beantworten, da Inselprossen auch bei unbehandelten Diabetikern häufig

Diabetiker führt

8. *Schlußfolgerungen aus den experimentellen Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus bei Tier und Mensch*

Im großen ganzen stehen die bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern er

Insulinproduktion. Als fraglich muß jedoch angesehen werden, ob mit einer einfachen Insulinfreisetzung oder gar dauernden Stimulierung der Insulinsekretion der Wirkungsmechanismus vollständig erklärt werden kann. Die Insulinausschüttung spielt möglicherweise nur im akuten Versuch beim gesunden Organismus eine Rolle. Beim Diabetiker ist sie schon im akuten Versuch in ihrer Bedeutung umstritten und erst recht während einer Dauertherapie. Ein gewichtiges Argument gegen einen verstärkten Insulineffekt als Wirkungsprinzip während der Dauertherapie ist die Tatsache, daß die Gewichtszunahme von Diabetikern, die erfolgreich mit Sulfonylharnstoffen behandelt werden, wesentlich geringer ist als bei Patienten unter Insulinbehandlung (STRAUZENBERG und HALLER). Dieser Unter

schied im Stoffansatz kommt vor allem bei den normal und übergewichtigen Patienten zum Ausdruck.

Der Ort der Stoffwechselwirkung der Sulfonlharnstoffe ist weniger die Peripherie als die Leber. Beim augenblicklichen Stand der Forschung ist es verfrüht die als gesichert anzusehende Beeinflussung der Glucoseproduktion der Leber durch die Sulfonlharnstoffe allein mit einer portalen Insulinwirkung zu erklären (MADISON u. Mitarb., 1959, PREIFFER u. Mitarb. 1959). Es ist jedoch durchaus möglich daß sich der Fragenkomplex in diesem Sinne löst. Für eine hypothetisch erörterte Komplexbildung zwischen dem Sulfonlharnstoff und dem endogenen Insulin zu einem besonders leberwirksamen Faktor, womit sich der doppelte Effekt auf die B Zellen und den Leberstoffwechsel zwanglos erklären ließe (CRETZSCHEIDT u. Mitarb., STRATZENBERG und HALLPER) fehlen bisher Beweise. Es gibt aber zahlreiche Beobachtungen, die für direkte Effekte der Sulfonlharnstoffe auf die Leber sprechen (vgl. S. 62ff, 90ff, 129ff) die in charakteristischer Weise die Wirkung des endogenen Insulins modifizieren konnten. Allenfalls eine gewisse Menge endogenen Insulins benötigen, um wirksam zu werden. Bei einem Diabetiker der auf die Sulfonlharnstofftherapie anspricht, könnte, nur beim Gesunden nur zweifelhafte hepatische Effekte ganz im Vordergrund stehen. Denn dieser Diabetestyp zeichnet sich durch reichliche Glucoseproduktion seitens der Leber aus, wobei bemerkenswert ist, daß sich die Glucoseabgabe der Leber zumindest beim Altersdiabetiker durch Insulin schlecht hemmen läßt (hauptsächlich diabetische nach BRAY, BILLING und SHERLOCK). Entsprechend ist der Blutzuckerabfall nach Sulfonlharnstoffgaben trotz normalen Anteils der Plasmainsulinaktivität (PREIFFER u. Mitarb., 1959, VAILANCE OWEN u. Mitarb.) beim Diabetiker gegen über Gesunden stark verzögert und relativ schwach.

Ausgehend von der Tatsache des relativ hohen Pankreasinsulingehaltes und der normalen oder sogar erhöhten Plasmainsulinaktivität beim Altersdiabetiker, ist auch verschiedentlich diskutiert worden (HARRIS u. andere) daß bei diesem Diabetestyp die Ansprechbarkeit der B Zellen auf den physiologischen Sekretionsreiz, d. h. den Blutzuckerspiegel vermindert ist. Die morphologische Substrat hierfür könnten Membranveränderungen sein (LACY und HARTROFF). Die Glucose würde dann erst nach Erreichen eines pathologischen Blutspiegels in die B Zellen penetrieren und die Insulinssekretion in Gang bringen. Die Sulfonlharnstoffwirkung soll nun darin bestehen, daß die Substanzen die Empfindlichkeit der B Zelle für den Glucosereiz erhöhen (HARTROFF und BRIDGES, HARRIS 1959b) oder die verdickten Membranen für Glucose durchlässiger machen (LACY

diabetes reduziert ist. Bei dieser Sachlage ist es schwer vorstellbar, daß der Diabetiker plötzlich unter dem Einfluß der Sulfonlharnstoffe in der Lage sein soll dauernd vermehrt Insulin zu produzieren.

Trotz zahlreicher experimenteller Daten und mehr oder weniger gut begründeter, meist einseitiger Theorien müssen wir noch eingestehen, daß der Wirkungsmechanismus der Sulfonlharnstoffe im Augenblick nicht befriedigend geklärt ist. Man kann lediglich sagen, daß die Sulfonlharnstoffe auf verschiedene Gewebe und Stoffwechselprozesse wirken, wobei enzymatisch ähnliche Prozesse zugrunde liegen dürften, daß es jedoch von den jeweiligen Bedingungen abhängt, ob eine bestimmte Wirkung dominiert. Voraussetzung eines ausreichenden Wirkungserfolgs in vivo ist auf alle Fälle eine Mindestmenge an funktionstüchtigen B Zellen. Als nahezu gesichert kann gelten, daß bei intaktem B Zellsystem und im akuten Versuch eine

Schließlich wurde noch der Einfluß des D 860 auf die experimentelle Fettleber der Ratte untersucht. KIRYBERGER u. Mitarb. fanden bei der diätetischen (Eiweißmangelkost) Fettleber eine schwach signifikante lipotrope Wirksamkeit wenn

kam

Mit diesen experimentellen Befunden kann eine echte Leberschutzwirkung der Sulfonylharnstoffe nicht als bewiesen angesehen werden. Das besagt jedoch noch nichts über einen möglichen therapeutischen Effekt der Substanzen bei Leber

beim Menschen eine Einwirkung der Sulfonylharnstoffe auf Leberparenchym-erkrankungen untersucht. Dabei wurde im allgemeinen von der Vorstellung ausgegangen, daß die Leberglykogenvermehrung durch die Sulfonylharnstoffe sich günstig für die geschädigte Leber auswirken muß. Als erste berichteten KATZ und EMMICH über günstige Wirkungen von D 860 (30 g über 3–6 Wochen) bei 6 Fällen von chronischer Hepatitis und 6 Fällen von Lebercirrhose ohne Diabetes. Der Effekt zeigte sich in einem Absinken des Serumbilirubins, einer Verbesserung der Serumlabilitätsproben, der Serumelektrophorese und des Bromthaleintestes. Hypoglykämien traten nicht auf. PFEFFER und Mitarb. (1958) behandelten 14 Nichtdiabetiker mit akuter, 16 mit chronischer Hepatitis und 13 Lebercirrhosis ohne Diabetes mit BZ 55 (10 g täglich über mehrere Wochen) und glauben bei der akuten und chronischen Hepatitis an Hand der Laboratoriumsbefunde und einiger Leberbiopsien eindeutige Behandlungserfolge ablesen zu können.

sahen keine sichere Besserung, aber auch keine Verschlechterung der Leber u. a.

mit einer

ne

ng

i

d

en

en

von PFEFFER u. Mitarb. (1958) nicht bestätigt werden. In einem monatelang mit

ben allerdings

diabetikern mit

Diabetiker mit

1956 SEID

Lebercirrhose einer Sulfonylharnstoffbehandlung (PFEFFER u. Mitarb. 1957, HORSTETTER und RAMEL 1958) keine negativen Effekte der Sulfonylharnstoffe auf den Ablauf der Lebererkrankung feststellen konnten.

läßt sich im Augenblick wohl lediglich sagen, daß BZ 55 und D 860 selbst auf eine geschädigte Leber nicht toxisch wirken. Gegen eine Verwendung von BZ 55 und D 860 als Therapeutica bei akuten oder chronischen Leberparenchymerkrankungen

Gefahr hypoglykämischer Reaktionen

3 Epilepsie

KOLARIK und MIKULA machten bei der Umstellung eines seit 30 Jahren an großen epileptischen Anfällen leidenden Diabetikers auf BZ 55 (1,5 g täglich) die überraschende Beobachtung, daß die Anfälle völlig sistierten. D 860 hatte einen geringeren Effekt auf die Epilepsie als BZ 55. Diese Beobachtung überrascht nicht angesichts der Tatsache, daß auch andere Harnstoffderivate als Antikonvulsiva bekannt sind. Weitere Untersuchungen erscheinen jedoch angebracht, um zu prüfen, ob das BZ 55 bisher bekannten Mitteln überlegen ist, so daß eine Verwendung als Antiepilepticum trotz der bei dieser Indikation unerwünschten blutzuckersenkenden Wirkung vertretbar ist.

4 Schocktherapie in der Psychiatrie

Bei dieser Indikation wird die (bei den soeben besprochenen Effekten auf nicht diabetische Erkrankungen unerwünschte) blutzuckersenkende Wirkung der Sulfonylharnstoffe bei Nichtdiabetikern therapeutisch genutzt. In mehreren Untersuchungsreihen wurde gezeigt, daß die kombinierte Gabe von Insulin und BZ 55 (VOELKEL, 1956; VOELKEL u. Mitarb. 1957; BAUREITHNER u. L. SECHT 1956;

ringer und eine Insulinersparnis von 50% vorhanden. BAUREITHNER fand neben
daß die Sulfonylharn-
insulinresistent sind. Denn
Insulinersparnis pro mg
individuellen Insulinresistenz

glykämie Therapie der Psychoosen rechtfertigt ist fraglich. Die Kombinationen

ne) wird man jedoch einen Versuch empfehlen können, zusätzlich zum Insulin Sulfonylharnstoffe zu verabreichen.

Bisher noch nicht nachgeprüft sind die Befunde von FROST, der durch BZ 55 über mehrere Wochen (1,5 g täglich) ohne gleichzeitige Insulingaben bei 45 von 60 Schizophrenen eine gute Beeinflussung der Psychoosen sah und besonders auf den euphorisierenden und antihalluzinatorischen Effekt hinwies. Dabei kam es nicht zu Blutzuckersenkungen. Daher ist der Wirkungsmechanismus bei der Behandlungserie von FROST zunächst unklar.

Über einen günstigen Effekt des D 860 auf die *Angina pectoris* auch von Nichtdiabetikern wurde bereits oben berichtet (vgl. S. 111).

Schließlich wurde noch der Einfluß des D 860 auf die experimentelle Fettleber der Ratte untersucht. KIRNBERGER u. Mitarb. fanden bei der diätetischen Ernährung von Ratten mit D 860 (30 g über 3–6 Wochen) eine Abnahme der Lebergröße, wenn auch keine wesentliche Beeinflussung der Leberparenchymstruktur. Bei Ratten, die mit D 860 gefüttert wurden, kam es gleichzeitig zur Beeinflussung einiger histochemischer Fermentreaktionen.

Mit diesen experimentellen Befunden kann eine echte Leberschutzwirkung der Sulfonylharnstoffe nicht als bewiesen angesehen werden. Das besagt jedoch noch nichts über einen möglichen therapeutischen Effekt der Substanzen bei Leberparenchymerkrankungen des Menschen, da bekanntlich bisher für eine experimentelle Prüfung kein tierexperimentelles Modell der menschlichen Hepatitis und Lebercirrhose zur Verfügung steht. Immerhin läßt sich aus den erwähnten experimentellen Untersuchungen ablesen, daß die Sulfonylharnstoffe zumindest keine leberschädigende Wirkung besitzen, womit die oben erwähnten klinischen Beobachtungen

von Autoren auch
Leberparenchym
Vorstellung aus

gegangen, daß die Leberparenchymerkrankung durch die Sulfonylharnstoffe sich günstig für die geschädigte Leber auswirken muß. Als erste berichteten KIRNBERGER und EMMICH über günstige Wirkungen von D 860 (30 g über 3–6 Wochen) bei 6 Fällen von chronischer Hepatitis und 6 Fällen von Lebercirrhose ohne Diabetes. Der Effekt zeigte sich in einem Absinken des Serumbilirubins, einer Verbesserung der Serumlabilitätsproben, der Serumelektrophorese und des Bromthaleintestes. Hypoglykämien traten nicht auf. PFEFFER und Mitarb. (1958) behandelten 14 Nichtdiabetiker mit akuter, 16 mit chronischer Hepatitis und 13 Lebercirrhotiker ohne Diabetes mit BZ 55 (10 g täglich über mehrere Wochen) und glauben bei der akuten und chronischen Hepatitis an Hand der Laboratoriumsbefunde und einiger Leberbiopsien eindeutige Behandlungserfolge ablesen zu können. Bei den Lebercirrhotikern fehlte ein sicherer Effekt. Bei 7 Patienten kam es zu nachlassenden Hypoglykämien. MAGIAR u. Mitarb. (1957) behandelten 9 Patienten mit chronischer Hepatitis (davon 2 Diabetiker) und 3 Lebercirrhotikern (davon 1 Diabetiker) 10 Tage lang mit BZ 55 (beginnend mit 25 g, dann 10 g täglich). Sie

nur um 4 Tage kürzere Behandlungszeit gegenüber einer gleichgroßen Kontrollgruppe.

bei 10 Diabetikern mit Lebercirrhose, die wegen ihres Diabetes monatelang mit D 860 behandelt wurden, keine Besserung der Leberfunktionsproben, allerdings auch keine Verschlechterungen. Da auch andere Autoren, die bei Diabetikern mit akuter Hepatitis die Sulfonylharnstofftherapie fortführten oder Diabetiker mit Lebercirrhose einer Sulfonylharnstofftherapie unterzogen (DOLGER 1956, SEIDLER u. Mitarb. 1957, HOFSTETTER und RAMEL 1958), keine negativen Effekte der Sulfonylharnstoffe auf den Ablauf der Lebererkrankung feststellen konnten,

läßt sich im Augenblick wohl lediglich sagen, daß BZ 55 und D 860 selbst auf eine geschädigte Leber nicht toxisch wirken. Gegen eine Verwendung von BZ 55 und D 860 als Therapeutica bei akuten oder chronischen Leberparenchymerkrankungen ist nichts bekannt.

Gefahr hypoglykämischer Reaktionen

3. Epilepsie

KOLARIK und MIKULA machten bei der Umstellung eines seit 30 Jahren an großen epileptischen Anfällen leidenden Diabetikers auf BZ 55 (1,5 g täglich) die überraschende Beobachtung, daß die Anfälle völlig ausstiegen. D 860 hatte einen geringeren Effekt auf die Epilepsie als BZ 55. Diese Beobachtung überrascht nicht angesichts der Tatsache, daß auch andere Harnstoffderivate als Antikonvulsiva bekannt sind. Weitere Untersuchungen erscheinen jedoch angebracht, um zu prüfen, ob das BZ 55 bisher bekannten Mitteln überlegen ist, so daß eine Verwendung als Antiepilepticum trotz der bei dieser Indikation unerwünschten blutzuckersenkenden Wirkung vertretbar ist.

4. Schocktherapie in der Psychiatrie

Anger und eine Insulinersparnis von 50% vorhanden. BARRER THUR fand neben dem Sulfonylharnstoff-Charakter, daß die Sulfonylharnstoff-Verbindungen insulinresistent sind. Denn eine Insulinersparnis pro mg Sulfonylharnstoff von 50% ist bei einer Insulinresistenz von 50% zu erwarten.

Wachstumshormon quantitativ mit der Insulin- und Sulfonylharnstoff-Verbindung zusammengefaßt. Ob die Sulfonylharnstoff-Verbindungen insulinresistent sind, ist noch nicht bekannt.

ne) wird man jedoch einen Versuch empfehlen können zusätzlich zum Insulin Sulfonylharnstoff zu verabreichen.

Bisher noch nicht nachgeprüft sind die Befunde von FROST, der durch BZ 55 über mehrere Wochen (1,5 g täglich) ohne gleichzeitige Insulingaben bei 45 von 60 Schizophrenen eine gute Beeinflussung der Psychosen sah und besonders auf den euphorisierenden und antihalluzinatorischen Effekt hinwies. Dabei kam es nicht zu Blutzuckersenkungen. Daher ist der Wirkungsmechanismus bei der Behandlungserfolge von FROST zunächst unklar.

Über einen günstigen Effekt des D 860 auf die Angina pectoris auch von Nichtdiabetikern wurde bereits oben berichtet (vgl. S. 111).

IV. Andere klinisch geprüfte Sulfonylharnstoffe

Zum Abschluß der Besprechung der blutzuckersenkenden Sulfonamidderivate ist auf einige weitere Sulfonylharnstoffe einzugehen, die klinisch geprüft wurden und sich bereits im Handel befinden wie das K 386 und das Chlorpropamid oder wegen ihrer Nebenwirkungen wieder zurückgezogen wurden wie das Metahexamid. Wie aus dem Kapitel über Struktur und Wirksamkeit hervorgeht (vgl. S. 48) sind zahlreiche Verbindungen synthetisiert worden, die eine gleiche oder sogar noch bessere blutzuckersenkende Wirkung als das BZ 55 und D 860 haben. Theoretisch wäre es möglich, noch zahlreiche weitere Sulfonylharnstoffverbindungen bei Diabetikern praktisch zu erproben.

Hiergegen müssen jedoch ernste Bedenken vorgebracht werden. Das Wirkungsprinzip der ganzen Stoffgruppe ist mit großer Wahrscheinlichkeit das gleiche, nämlich ein Angriffspunkt an den β Zellen und eine Beeinflussung verschiedener Enzymreaktionen insbesondere in der Leber. Eine unbegrenzte Wirkungssteigerung durch Erhöhung der Dosis ist nicht möglich, da eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung nur in einem engen Bereich vorhanden ist. Es ist daher noch keineswegs ein Vorteil, wenn einige Substanzen schon bei einer geringeren Dosis den gleichen und ausnahmsweise auch einen etwas besseren antidiabetischen Effekt wie BZ 55 und D 860 haben. Denn das wird entweder durch eine längere Halbwertszeit oder eine besondere Affinität zum Wirkort, also der β Zelle und/oder der Leberzelle erreicht. In beiden Fällen nimmt die Gefahr der Nebenwirkungen zu, und zwar weil entweder die Ausscheidung verzögert oder die Gewebsbindung größer ist und damit die allgemeine Toxizität steigt oder weil eine stärkere Beeinflussung der β Zellen und der Leber hier spezifische Schäden (Erstschöpfung der Insulinproduktion, s. S. 82 bzw. Leberzellveränderungen) verursachen kann. Der gemessen an diesem Risiko geringe Vorteil einer niedrigeren Dosierung und selbst die Tatsache einer Wirksamkeit bei einigen wenigen Patienten, die auf D 860 überhaupt nicht oder nur unvollständig ansprechen, rechtfertigt es kaum, eine überflüssige Vermehrung des Arzneimittelschatzes im weiteren Sulfonylharnstoffderivate. Denn es besteht leider die Gefahr, daß neue Substanzen nicht mehr so gründlich geprüft werden wie es bei den ersten der Fall war. Sodann werden die wirksameren und nach den bisherigen Erfahrungen auch gefährlicheren Verbindungen nicht nur bei den wenigen Patienten angewandt werden, deren Diabetes lediglich durch sie kompensiert werden kann, sondern es werden darüber hinaus die vielen Diabetiker damit behandelt werden, die auch auf das weniger wirksame D 860 befriedigend ansprechen. Damit konnte der Schaden, der bei den zahlreichen überflüssigerweise mit den wirksameren Präparaten behandelten Diabetikern sehr leicht den Vorteil, den sie für wenige Patienten besitzen mögen, überwiegen. Nach dem Prinzip des *Nil Nocere* sollte man daher auf Grund der guten Erfahrungen, die vor allem mit dem zwar am schwächsten wirksamen, aber auf jeden Fall ungefährlichsten Sulfonylharnstoff gemacht wurden, grundsätzlich versuchen, mit diesem Präparat auszukommen. Das ist nach übereinstimmender Auffassung das D 860. Diese Substanz sollte daher ein Maßstab hinsichtlich Sicherheit für alle weiteren Sulfonylharnstoffpräparate sein. Laßt sich mit D 860 kein Effekt erzielen, kann unter Umständen zum BZ 55 übergegangen werden und erst an dritter Stelle kommen neuere Sulfonylharnstoffe in Frage.

Wenn weitere Sulfonylharnstoffe in die Praxis eingeführt werden, um auch anderen Patienten diese Therapieform zugänglich zu machen, muß man sich darüber klar sein, daß entsprechend dem Wirkungsprinzip dieser Substanzen der Patientenkreis immer begrenzt sein wird auf diejenigen mit endogenen Insulinreserven und daß man bei der Verwendung wirksamerer Verbindungen Gefahr

Luft, aus dem Bereich der β cytotropen in den Bereich der β cytotoxischen Substanzen zu geraten (vgl. S. 85f). Ein echter Fortschritt in der oralen Diabetestherapie ist im Augenblick eigentlich überhaupt nicht von neuen Sulfonharnstoffen sondern nur von Substanzen mit einem anderen Wirkungsprinzip zu erwarten.

Die Besprechung der außer BZ 55 und D 860 klinisch und experimentell erprobten Sulfonharnstoffe soll entsprechend diesen Überlegungen auf einen summarischen Vergleich der Wirksamkeit des Wirkungsprinzips und der Nebenwirkungen beschränkt werden.

a) 1-Cyclohexyl-3-p-Tolylsulfonharnstoff (K 736)

Nur kurzer Erwähnung bedarf das K 736 bezüglich der Butyl Rest des D 860 durch einen Cyclohexyl Rest (Formel 7.3.12). Das Präparat besitzt eine sehr geringe

antidiabetischen Wirkung. Die pharmakologischen Prüfungen erfolgten bei der Firma Carlo Erba in Mailand, da das Präparat in Italien in den Handel gebracht ist. Die klinischen Prüfungen von JACON u. Vitarb (1957), ANOFI und ALBERTINI sowie MORSIANI und SERRAVALLE ergaben eine gute antidiabetische Wirkung mit sehr geringer Toxizität. Die Nebenwirkungen entsprechen denen des D 860 wie MORSIANI und SERRAVALLE auf Grund ihrer Beobachtungen an 108 Diabetikern feststellten. ANOFI und ALBERTINI beschreiben unter 72 mit K 736 behandelten Patienten ein urticarielles Exanthem. Der Wirkungsmechanismus des K 736 dürfte sich nicht von dem der ausführlich besprochenen Sulfonharnstoffe unterscheiden.

b) N-Propyl-3-p-Chlor-benzolsulfonharnstoff (Chlorpropamid, P 607)

Ein bereits sehr umfangreiches Schrifttum liegt über Chlorpropamid vor, das inzwischen in den USA im Handel ist (Formel 7.3.12). Infolge der Chlorsubstitution am Benzolring fehlen auch dieser Substanz bakteriostatische Eigenschaften.

1. Bestimmungsmethode, Verteilung, Ausscheidung bei Tier und Mensch

Zur Bestimmung im Serum bewährte sich eine Modifikation der von BRITTON für D 860 entwickelten Methode (ROOT 1941 und ANDERSON 1951) sowie eine von TOOLAN und WAGNER angegebene Methode mit Messung der UV-Absorption bei 232,5 nm. Die Verfahren sind nicht für die Bestimmung im Urin geeignet. Es wurden daher auch Untersuchungen über die Halbwertszeit und Ausscheidung mit ^{34}S markiertem Chlorpropamid bei Tieren (SCHNEIDER u. Vitarb) und Menschen (JORGENSEN u. Vitarb) unternommen. Die Resorption aus dem Darmtrakt erfolgt rasch. Die Ausscheidung findet praktisch nur durch die Nieren statt. Ein Abbau der Substanzen konnte bisher nur für den Hund nachgewiesen werden (ROOT, 1959). Bei dieser Species wird nur ein Drittel der verabreichten Chlorpropamidmenge unverändert ausgeschieden. Etwa 40% erscheint als p-Chlorbenzolsulfonharnstoff und bei weiteren 16–24% ist auch der Harnstoffrest abgespalten. Bei Kaninchen werden 80–95% des Chlorpropamid unverändert ausgeschieden (ROOT, 1959). Der Mensch scheidet nach JORGENSEN u. Vitarb Chlorpropamid geteilt unverändert aus, während ROOT (1959) auch für den Menschen identifizierte Metaboliten annimmt. Nach einer Dosis von 24 Std

ANDERSON 1959 SCHNEIDER u. Mitarb.) Die Halbwertszeit des Chlorpropamid beim Menschen wird mit durchschnittlich 37 Std angegeben (JOHNSON u. Mitarb. FORSHAM u. Mitarb. KNAPP u. Mitarb., 1959a STOWERS u. Mitarb. 1959 WEST und JOHNSON). Nach JOHNSON u. Mitarb. die mit S^{35} markiertem Chlorpropamid arbeiteten, gilt diese ungefähr dem BZ 55 entsprechende Halbwertszeit beim Menschen aber nur für etwa 50% des verabfolgten Chlorpropamid. Eine weitere Fraktion wird wesentlich langsamer ausgeschieden (etwa 16 Tage lang). Die Autoren lassen offen, ob es sich dabei um einen bisher nicht identifizierten Metaboliten des Chlorpropamid handelt, oder ob die langsam ausgeschiedene Komponente einer sehr fest an das Serumprotein gebundenen Fraktion entspricht. Denn sie konnten eine sehr feste Einbindung der Substanz nachweisen. Nach 48stündiger Diurese waren 5–13% des in vivo oder in vitro zugesetzten Chlorpropamid noch an das Serumprotein gebunden. Bei steigender Chlorpropamidkonzentration nahm die absolute Menge gebundener Substanz zu. Auch FRYMAN u. Mitarb. sowie CARLOZZI u. Mitarb. betonen die lange Zeit, die zur vollständigen Elimination des Chlorpropamid notwendig ist (8–14 Tage).

Der Verteilungsraum des Chlorpropamid beim Menschen beträgt nur 10–13 l (STOWERS u. Mitarb. 1959 JOHNSON u. Mitarb.) und entspricht damit dem des D 860.

Die für eine erfolgreiche Dauerbehandlung mit Chlorpropamid notwendigen Plasmaspiegel betragen durchschnittlich 10–20 mg%. Die tatsächlich gefundenen Werte lagen zwischen 25 und 32 mg% (FRYMAN u. Mitarb. STOWERS u. Mitarb. 1959 BEASER 1959 HEDLEY u. Mitarb.) CARLOZZI u. Mitarb. stellten fest, daß mit Dosen unter 100 mg Chlorpropamid täglich ein wirksamer Plasmaspiegel nicht aufrechterhalten werden kann, bei 200 mg täglich liegt er bei 10 mg%, bei 500 mg täglich bei 18 mg%, und bei 10 g täglich bei 32 mg%. Damit besteht für Chlorpropamid zumindest bei höheren Dosen beim Menschen die Gefahr der Kumulierung. Beim Hund ist dies erst bei Dosen über 60 mg/kg der Fall (SCHNEIDER u. Mitarb.).

2. Toxizität, akute Blut-zuckersenkung und Wirkungsmechanismen

Toxizitätsversuche wurden an Mäusen, Ratten, Katzen, Hunden und Rhesusaffen ausgeführt (ROOT SIGAL und ANDERSON 1959 SCHNEIDER u. Mitarb. BANDER 1959a). Übereinstimmend wurde eine größere Toxizität als für BZ 55 und D 860 gefunden. Die LD_{50} für die Maus beträgt bei oraler Gabe nach SCHNEIDER u. Mitarb. 17 g/kg, nach ROOT SIGAL und ANDERSON (1959) nur 0,7 g/kg, für die Ratte nach SCHNEIDER u. Mitarb. 2,4 g/kg, nach ROOT SIGAL und ANDERSON (1959) nur 0,9 g/kg oral. SCHNEIDER u. Mitarb. sowie ROOT SIGAL und ANDERSON fanden bei chronischen Toxizitätsversuchen keine pathologischen Organveränderungen. Lediglich beim pankreatektomierten Hund kam es nach chronischer Chlorpropamidgabe zu starken intestinalen Blutungen infolge Abfall des Prothrombinwertes bei allgemeiner Leberschädigung (ROOT SIGAL und ANDERSON 1959), wie es auch für D 860 und BZ 55 beschrieben wurde (vgl. S. 58). BANDER (1959a) sah jedoch bei Ratten die 250 mg/kg Chlorpropamid täglich und mehr erhalten, sowie bei Hunden bei 10 und 50 mg/kg Chlorpropamid täglich Verfettungen und degenerative Veränderungen an Leber und Niere. Ein Teil der Tiere von BANDER starb bei diesen Dosen, die in den chronischen Versuchen von SCHNEIDER u. Mitarb. sowie ROOT SIGAL und ANDERSON abgesehen von einer Hemmung des Wachstums bei Ratten gut toleriert wurden. Diese Diskrepanz kann mit einem anderen Tierstamm oder der Applikationsform der Substanz (Sonnenfütterung bei BANDER, Zusatz zum Futter bei SCHNEIDER u. Mitarb. sowie ROOT SIGAL und ANDERSON) zusammenhängen, obwohl diese Erklärung wenig befriedigt.

S. 1000. Nr. 1. 1. 1.

Bei gleicher Dosis D 860 und Chlorpropamid eine etwa gleich starke maximale

Gabe 1

sehr stark

jedoch auf einer etwas besseren Absorption dieser Substanz aus dem Darm zu beruhen wodurch höhere Plasmaspiegel erreicht werden (WEST und CAMPBELL WEST und JOHNSON, KNAUFF u. Mitarb. 1959a). Denn bei intravenöser Gabe ist die Blutzuckersenkung von Chlorpropamid und D 860 bei gleicher Dosis gleich (CRAIG u. Mitarb. 1959a, KNAUFF u. Mitarb. 1959a, WEST und CAMPBELL WEST und JOHNSON). TORLOW u. Mitarb. fanden sogar bei Diabetikern nach oraler Gabe von 10 g D 860 oder Chlorpropamid eine nahezu gleichwertige Blutzuckersenkung. Die in verschiedenen klinischen Berichten hervorgehobene stärkere Wirksamkeit des Chlorpropamid bei der Dauertherapie muß also im wesentlichen mit der verzögerten Ausscheidung und/oder der stärkeren Eiweiß- und Gewebsbindung zusammenhängen.

Der Wirkungsmechanismus des Chlorpropamid unterscheidet sich nicht von dem des BZ 55 und D 860 soweit aus den nicht sehr zahlreichen vorliegenden Untersuchungen zu ersehen ist. So fanden SCHWEDER u. Mitarb. bei Ratten eine Degranulation der B Zellen nach mehrtägiger Gabe von Chlorpropamid, eine signifikante Zunahme des Leberglykogens 2 Std. nach Chlorpropamidapplikation, schwere Hypoglykämien bei adrenaletomierten, normale Blutzuckersenkung bei hepatektomierten und Wirkungslosigkeit bei alloxan-diabetischen Tieren. Auch die Insulin- und Glucosetoleranz von Hunden war nach 1-jähriger Behandlung mit 15–100 mg/kg Chlorpropamid nicht signifikant verändert. BAYDER (1959a) beschrieb jedoch für Hunde und Ratten nach mehrwöchiger Chlorpropamidapplikation eine diabetische Glucosetoleranz. ROOT SMAL und ANDERSON (1959) fanden bei pankreaslosen Hunden und schwer alloxandiabetischen Kaninchen 14 Std. nach der letzten Insulindosis einen deutlichen blutzuckersenkenden Effekt des GAA bekannt
GAA schwer
alloxan Mitarb.

(1959) erzeugten in vitro mit Chlorpropamid dieselben Effekte auf die Ketogenese von Leberschnitten sowie auf die Glucoseoxydation und Lipogenese von Fettgrube wie mit D 860 (vgl. S. 62 und 64). FOX u. Mitarb. (1959) vermißten nach Injektion von 5 mg/kg Chlorpropamid in die Pankreasarterie eine signifikante Blutzuckersenkung, fanden dagegen nach Injektion höherer Dosen (50 mg/kg) in die Femoralarterie einen nicht insulinähnlichen Abfall von Glucose, Pyruvat und Lactat, worin sie einen Hinweis auf eine herabgesetzte Glucoseproduktion der Leber sehen.

Auch beim Menschen scheinen keine grundsätzlichen Unterschiede zum BZ 55 und D 860 hinsichtlich des Wirkungsmechanismus zu bestehen. So war Chlorpropamid bei totalpankreatektomierten Menschen unwirksam (HORSHAM u. Mitarb.)

Auch bei jugendlichen Patienten mit typischem Insulinmangeldiabetes ließ sich kein Effekt nachweisen (LOWENTHAL u. Mitarb. HEYSEY DEHN u. HAGEN 1958). Bei Fällen mit abnorm hohem Insulinbedarf (über 80 F) ließ sich jedoch eine gewisse Insulinsparung mit Chlorpropamid erreichen (DOBSON u. Mitarb. 1959a). Auch diese Beobachtung entspricht den mit D 860 gemachten Erfahrungen (vgl. S. 105).

3 Dauertherapie und Nebenwirkungen

Recht einheitlich wird von den klinischen Prüfern die stärkere Wirksamkeit des Chlorpropamid bei der Dauerbehandlung von Zuckerkranken hervorgehoben (MURRAY u. Mitarb. FORSTAM u. Mitarb. HEYSEY u. Mitarb. 1958 KNAUFF u. Mitarb. 1959a SUGAI u. Mitarb. BLOCH und LEHARDT TORVON u. Mitarb. STEWART u. Mitarb. 1959). Die Patientengruppe, die auf Chlorpropamid anspricht, ist freilich die gleiche, die erfolgreich mit D 860 und BZ 55 zu behandeln ist. Die täglichen Erhaltungsdosen liegen jedoch mit 0,125–0,5 g (selten bis 1,0 g) deutlich niedriger. Eine 2malige Gabe ist überhaupt nicht notwendig. Daraus ergibt sich, daß die starke Wirksamkeit durch den konstanter gehaltenen Plasmaspiegel bedingt ist. Besonders interessant ist die Frage, ob Patienten, die von vornherein nur ungenugend auf D 860 ansprechen oder als Sekundärversager die Ansprechbarkeit auf diese Substanz verloren haben, mit Chlorpropamid zu behandeln sind. UNGER, MADISON und CARTER (1959) hatten nur bei 12% der ungenugend auf D 860 reagierenden Patienten einen befriedigenden Einstellungserfolg mit Chlorpropamid. LEE u. Mitarb. erzielten dagegen bei 11 von 12 Diabetikern, die mit D 860 ungenugend kompensiert waren, mit Chlorpropamid eine gute Einstellung. CAMPBELL (1959) gelang dies gleiche bei 24 derartigen Patienten. SUGAR u. Mitarb. konnten 20 von 31 D 860 Sekundärversagerfälle erfolgreich mit Chlorpropamid behandeln. Auch TORVON u. Mitarb. hatten einige Behandlungserfolge beim Sekundärversagen der D 860 Therapie oder bei von vornherein mit D 860 schlecht kontrollierten Patienten. Im ganzen gesehen dürfte die Patientengruppe, die nur auf Chlorpropamid anspricht, jedoch nicht allzu groß sein, da ja auch das Sekundärversagen der D 860 Therapie relativ selten ist (vgl. S. 107).

Von entscheidender Bedeutung sind die Nebenwirkungen des Chlorpropamid. Denn von ihnen hängt es ab, in welchem Ausmaß ein Übergang von D 860 auf diese wirksamere Substanz zu verantworten ist. Vergleichsweise zum D 860, aber auch zum BZ 55 sind diese Nebenwirkungen wesentlich häufiger und schwerer. Man kann hier nicht von absoluten Zahlen ausgehen, weil die Gesamtzahl der mit Chlorpropamid behandelten Patienten noch nicht sehr groß ist. Die häufigsten, aber ungefährlichsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Störungen (Völlegefühl, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Brechreiz). Sie traten unter 215 Patienten von BLOCH und LEHARDT in 10,7% auf und verschwanden in den meisten, aber keineswegs allen Fällen bei Reduktion der Dosis. Hautreaktionen kommen etwa so häufig wie nach BZ 55 vor (3,5% der 215 Fälle von BLOCH und LEHARDT). Ein Fall von Dermatitis exfoliativa wurde von STEWART u. Mitarb. (1959) beschrieben. CAMPBELL (1960) sah einen Fall von Photoallergie. Der gleiche Autor beobachtete auch eine Pancytopenie nach Chlorpropamid. Eine Leukopenie wurde bisher nur einmal gesehen (SUGAR u. Mitarb. 1959). Bemerkenswert häufig kommt es zu hypoglykämischen Reaktionen, was bei der Neigung zur Kumulation bei höherer Dosierung verständlich ist und eine sorgfältige individuelle Einstellung erforderlich macht. LEE u. Mitarb. sahen unter 32 Patienten 8mal, TORVON u. Mitarb. unter 33 Fällen 3mal hypoglykämische Symptome. STEWART u. Mitarb. (1959) beobachteten unter 50 Patienten 5mal Blutzuckerwerte zwischen 45 und 60 mg % ohne daß subjektive Zeichen von Hypoglykämien auftraten. Eine 66-jährige Patientin von STEWART u. Mitarb. hatte ohne besondere Symptome sogar einen Blutzuckerwert von

42 mg %, wenige Tage später wurde sie tot zu Hause aufgefunden. Eine Autopsie fand nicht statt. COATES und ROBBINS beobachteten bei einer 88-jährigen Patientin

Sodann werden von den meisten Autoren als relativ häufige Nebenwirkungen Störungen der Koordination, Blutzuckerwerten einherzu auf das zentrale Nervensystem

Schließlich sind noch Chlorpropamid innerhalb eine ganze Reihe von Fällen mit cholestatischer Hepatose beschrieben worden, also jener als Idiosynkrasie aufgefaßten Form der Leberschädigung die als Virus- oder Frühikterus sowie nach Gaben von Methyltestosteron und vor allem von Chlorpropamid (Megiphen) gut bekannt ist. Die Intensität dieses biochemisch als Verschlusikterus imponieren

Chlorpropamid, so daß die Verwendung hoher Dosen offensichtlich nicht vor dieser ersten Komplikation bewahrt. Die Gesamtzahl der bisher beobachteten Ikterusfälle ist schwer zu schätzen. HAMFF beobachtete unter 20 behandelten Fällen 3mal, PALMAS unter 110 Fällen 4mal, BROWN u. MITARB (1959) unter 49 Fällen 3mal einen Ikterus. Andere Autoren sahen nur Einzelfälle. Immerhin ist die Komplikation so charakteristisch für die Chlorpropamidtherapie, daß eine wöchentliche Kontrolle der alkalischen Serumphosphatase, die ja bei der cholestatischen Hepatose oft vor dem Bilirubin ansteigt, zumindest in den ersten 8 Wochen der Chlorpropamidbehandlung dringend zu empfehlen ist, weil die

MITARB, BLOCH und LENHARDT) Über Erscheinungen, die dem Antabususeffekt gleichen, klagten spontan 11% der 215 Patienten von BLOCH und LENHARDT. MONORELLI und POZZA fanden eine Alkoholintoleranz in 8 von 23 Fällen. Nach Alkoholbelastung ließen sich jedoch bei allen Patienten typische Nebenwirkungen erzeugen.

Man kann also feststellen, daß viele jedoch keineswegs

Chlorpropamid tatsächlich mit einer zu hohen Toxizität erkaufte wird. Wenn die

wurde mit 12,7% des Körpergewichts bestimmt (GRANVILLE GROSSMAN u. Mitarb.) die Clearance mit 10 ml Plasma/min (CRETZFELDT ANDRÉ KERN und DISCHER). Die während einer Dauertherapie mit 100–200 mg Metahexamid täglich gefundenen Plasmaspiegel betragen 3–4 mg %, im Laufe des Tages (HAMWI u. Mitarb. GRANVILLE GROSSMAN u. Mitarb. CRETZFELDT ANDRÉ KERN und DISCHER) morgens vor der Tablettengabe aber häufig nur 1–2 mg %. Damit erreichen sie nur $\frac{1}{4}$ der von den anderen Sulfonylharnstoffen bekannten Durchschnittswerte.

2 Toxizität, akute Blutzuckersenkung und Wirkungsmechanismus

Es wurden über Toxizitätsversuche bei Mäusen, Ratten und Hunden berichtet (ROOT, ANDERSON und WELLES). Die akute Toxizität ist wesentlich geringer als die von Chlorpropamid (die DL 50 bei oraler Gabe beträgt für Mäuse 1,3 g/kg, für Ratten 1,4/kg). Bei chronischen Futterversuchen konnten ROOT, ANDERSON und WELLES bei Ratten, Kaninchen und Hunden keine Organveränderungen feststellen. Bei Hunden traten jedoch bei Dosen über 10 mg/kg Anorexien und in deren Gefolge Leberverfettungen auf. Bei pankreatisch bedingten insulinisierten Hunden kam es nach chronischer Gabe von Metahexamid genauso wie nach den übrigen Sulfonylharnstoffen zur Verleberung der Pankreasdrüse und schweren intestinalen Blutungen (ROOT, ANDERSON und WELLES). Eine Erklärung der von BANDER (1950a) schon bei normalen Ratten und Hunden bei den gleichen Metahexamid-Dosen gefundenen Leberverfettung, nephrotischen Veränderungen und häufigen Todesfälle allein mit der Applikation der Substanz mittels Sonde bzw. mit der Verwendung anderer Tierstämme liefert nicht ganz die gleiche artliche Toxizitätsversuche dieses Autors mit D 860 vollständig negativ lieferten.

Die blutzuckersenkende Wirkung des Metahexamids im akuten Versuch ist verglichen mit der der bisher besprochenen Sulfonylharnstoffe wesentlich stärker. So ergab sich bei Ratten für die gleiche Dosis eine 4-mal stärkere Blutzuckersenkung mit Metahexamid als mit D 860. Bei Hunden genügte $\frac{1}{2}$ des für Chlorpropamid erforderlichen Plasmaspiegels, um die gleiche Blutzuckersenkung zu erzeugen (ROOT, ANDERSON und WELLES). Auch bei Menschen zeigte sich eine eindeutig stärkere Wirksamkeit. Bei i. v. Injektion fanden WEST und JONES (1949) Metahexamid 3–4-mal wirksamer als D 860. CRETZFELDT ANDRÉ KERN und DISCHER bestimmten den blutzuckersenkenden Schwellenwert von Metahexamid und D 860 und fanden eine Relation von 1 : 3, ein entsprechendes Verhältnis ergab sich auch beim Vergleich der für eine Blutzuckersenkung notwendigen Plasmaspiegel. KATZ u. Mitarb. (1959b) fanden, daß Metahexamid gemessen am Blutspiegel 4-mal wirksamer als D 860 und Chlorpropamid ist und gemessen an der zur Erzeugung einer Blutzuckersenkung beim Menschen erforderlichen oralen Dosis sogar 10-mal wirksamer als D 860.

Das Neue am Metahexamid ist somit, daß es auch im akuten Versuch bei Tier und Mensch wesentlich blutzuckersenkender als die bisher besprochenen Sulfonylharnstoffe ist. Eine längere Halbwertszeit oder eine festere Gewebbindung spielt dabei keine Rolle. Die Substanz scheint vielmehr eine höhere Spezifität zu besitzen, wobei freilich offenbleiben muß, worin diese besteht, weil der genaue Wirkungsmechanismus der ganzen Stoffgruppe ja noch nicht endgültig geklärt ist.

Die orientierenden Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus des Metahexamids ergaben keinerlei Unterschiede zu den mit anderen Sulfonylharnstoffen erhaltenen Ergebnissen. So fanden sich eine Leberglykogenzunahme bei fastenden Ratten (ROOT, ANDERSON und WELLES, CRETZFELDT ANDRÉ KERN und DISCHER), eine Degranulation der B-Zellen bei Ratten (CRETZFELDT ANDRÉ KERN und DISCHER), ein Anstieg der Plasmaproteinaktivität bei Menschen und Ratten (PFEIFFER u. Mitarb. 1959b) und eine Potenzierung der Insulinwirkung.

beim pankreaslosen Hund (ROOT, ANDERSON und WELLES) Bei Diabetikern blieb

3 Dauertherapie und Nebenwirkungen

Die im akuten Versuch beim Menschen eindeutige Überlegenheit des Meta

schnittlichen Bedarf von 1,0 g D 860, 250 mg Chlorpropamid und 50 mg Meta hexamid bei diesen Patienten SILVER u Mitarb (1959) konnten ihre Patienten mit einer Metahexamiddosis einstellen, die $\frac{1}{10}$ – $\frac{1}{20}$ der vorher notwendigen D 860 Dosis betrug Diese Erfahrungen stimmen mit denjenigen zahlreicher anderer Autoren überein, die ihre Ergebnisse nicht mehr veröffentlichten, weil die klinische Prüfung abgebrochen wurde Die von DOBSON u Mitarb (1959) sowie HANWI u Mitarb angegebenen Erhaltungsdosen von 200–300 mg/Tag liegen demgegenüber ungewöhnlich hoch

Abgesehen von diesen Dosisunterschieden, die an sich noch keinen besonderen Vorteil darstellen, weil es letztlich gleichgültig ist, wie groß die einzunehmende Tablette ist, gelang es einzelnen Autoren auch, Patienten auf Metahexamid einzu

SILVER u Mitarb) mitgeteilt Die Hautreaktionen sind nicht häufiger als bei

nur zum Ansteigen der alkalischen Serumphosphatase (WELLES u Mitarb 1959, SILVER u Mitarb HANWI u Mitarb) bzw zu akuten Pericholangitiden (DREY u Mitarb), teilweise jedoch zum manifesten Ikterus Diese Ikterusfälle wiesen vereinzelt die biochemischen und histologischen Zeichen der cholestatischen Hepatose auf (GRANVILLE GROSSMAN u Mitarb) wie beim Chlorpropamid,

Ipromacid (Marselid) (POFFER 1959, HANWI u Mitarb) treten bei Tagesdosen über 200 mg häufiger auf (4,4%) als bei niedrigen Dosen (0,5%) (POLLEN u Mitarb) Dennoch muß man es als konsequent und begrüßenswert bezeichnen, daß die weitere Prüfung des Metahexamid wegen dieser Leberbefunde abgebrochen wurde Denn der Vorteil der kleinen Tabletten oder

ganzen zu 99 Ikterusfällen (darunter 5 Todesfälle an akuter Leberdistrophie) gekommen ist, also in 1,3%. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um eine hepatocelluläre Schädigung bei einem Teil jedoch um eine cholestatische Hepatose

Guanidin und Guanidinderivate

Während man erst seit etwa 20 Jahren Kenntnis von der blutzuckersenkenden

Wirkung
von schon
dies, das
ert

Seit 3 Jahren wird aber — vor allem in den USA — ein anderes Derivat des Guanidins, das Phenylethylbiguanid (DEB) in wachsendem Maße in der Behandlung des Diabetes verwendet

A. Guanidin

a) Pharmakologische und metabolische Eigenschaften

Im Jahre 1914 beobachteten UNDERHILL und BLATHERWICK daß es bei Versuchstieren nach Parathyroidektomie nicht nur zu einer Tetanie sondern auch zu einer Senkung des Blutzuckers begleitet von einem Schwanden des Leberglykogens kam. Die Hypoglykämie trat zeitlich vor der Tetanie auf. Durch Gaben von Glucose ließ sich die Hypoglykämie stets beheben ohne daß das Auftreten von Krämpfen dadurch beeinflußt wurde. Hypoglykämie und Tetanie konnten durch Calciumlactatinjektionen vorübergehend verhindert werden (UNDERHILL und BLATHERWICK).

150 mg/kg in den meisten Fällen zu einer leichten bis mittleren Blutzucker

... als nach Guanidin dadurch ermöglicht wird. Andererseits hervorgerufene gesteigerte Glykogenolyse in der Leber ermöglicht

zum Sauerstoff auf der Stufe des Cytochrom c hemmt. Die Hemmung der Atmung führt zu einer Steigerung der Glykolyse (Aufhebung des Pasteur Effektes) und damit zu einem gesteigerten Glucoseverbrauch. RANDI¹⁾ und SMITH sowie MORGAN u. Mitarb. haben nachgewiesen, daß Sauerstoffmangel zu einer unspezifischen Permeabilitätssteigerung der Muskelzellen führt. Mit dieser Permeabilitätssteigerung ist auch eine gesteigerte Aufnahme von Glucose verbunden. Man kann annehmen, daß auch die durch Guanidin bedingte Atmungshemmung zu einer gesteigerten Glucoseaufnahme durch die Muskulatur führt. Die vermehrt aufgenommene Glucose wird durch Glykolyse sofort verbraucht. Es kommt darüber hinaus nach Guanidin sogar zu einer Verminderung des Muskelglykogens, die allerdings nicht so ausgeprägt ist wie die Verminderung des Leberglykogens (WATANABE, MINOT).

B. Konstitution und blutzuckersenkende Wirkung verschiedener Guanidinderivate

Nachdem die blutzuckersenkende Wirkung des Guanidins bekannt geworden war, haben FRANK, NOTHMANN und WATNER (1926 a) als erste versucht durch systematische Abwandlung des Guanidinderivats die blutzuckersenkende Wirksamkeit zu steigern bzw. blutzuckersenkend und nicht senkend Wirkung des Guanidins durch geeignete Substitution von einander zu trennen. In den folgenden Jahren wurde dieses Problem von BISHOP, SAHLYN und L. SAHLIN²⁾ und von SLOTTA und TCHESCHE zusammen mit HERF³⁾ und JAHN⁴⁾ in Deutschland systema-

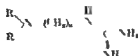
er nur
kann
ent



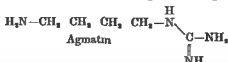
Die wirksamen Guanidinderivate lassen sich in 3 Gruppen unterteilen

- 1 Monoguanidine
- 2 Diguanidine
- 3 Biguanide

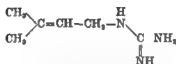
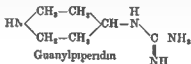
Guanidin und N_1N_1 -Dimethylguanidin erwiesen sich als gänzlich unwirksam auf den Blutzucker. Substituierende Gruppen Amine



synthetisierten Verbindungen erwies sich lediglich das Agmatin

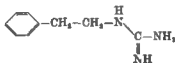


als deutlich wirksamer gegenüber dem Guanidin. Von weiteren Monoguanidinen mit N haltiger Seitenkette kommt lediglich dem Guanylpiperidin eine mäßig blutzuckersenkende Wirkung zu (BISCHOFF, SÄHLUN und LONG)



Isoamylenguanidin (Galegin)

Nach 4 mg/kg, was etwa $\frac{1}{50}$ der notwendigen Guanidindosis entspricht, führt Galegin zu nur unbedeutenden Hypoglykämien (MILLER und REINWERTH)

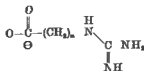


β Phenylathylguanidin

Die blutzuckersenkende Wirkung ist allerdings nicht sehr stark. Höhere Dosen

urederivate des
senken sie den

Blutzucker



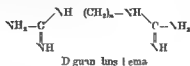
Guanidincarbonsäure

Man beachte die fehlende Wirkung dieser Guanidine der Seitenkette. Dieses erscheint um so bemerkenswerter, da auch die Derivate des Guanidins, wie z. B. das

N_1, N_1 Dimethylguanidin, ausbleiben. Diese sind

Aus der Reihe der Monoguanidine fand bisher keine Substanz Eingang in die Therapie des Diabetes wenn man von den kurzfristigen Versuchen mit dem Galegin absieht

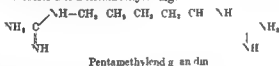
2 *Diguanidine* Diese Stoffklasse ist nach dem Grundschema



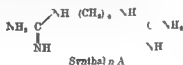
aufgebaut

Unter den Diguanidinen befinden sich die wirksamsten bisher bekannten blutzuckersenkenden Guanidinderivate Die Entdeckung der Diguanidine verdanken

zuckersenkende Wirksamkeit der Diguanidine mit Verlängerung der aliphatischen Kette zunahm Bereits das Pentamethyldiguanidin



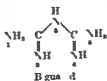
ist etwa 3mal wirksamer als das Guanidin (BICHOFF, SAHLYN und LONG) Die Wirksamkeit steigt mit der Zahl der Methylengruppen bis zum Dekamethyldiguanidin das etwa 150mal wirksamer als das Guanidin ist



zunehmender blutzuckersenkender Wirksamkeit eine Abnahme der Toxizität beobachtet d. h. eine zunehmende Dissoziation beider dem Guanidin anhaftenden Eigenschaften

ergangen werden

3 *Biguanide* Die Biguanide die bisher am grundlichsten untersucht wurden leiten sich von folgender Grundstruktur ab

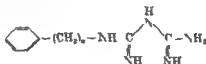


SLOTTA und TSCHESCHE synthetisierten zahlreiche Biguanide, deren pharmakologische Eigenschaften von HESSE und TAUBMANN untersucht wurden. Das Biguanid selbst entsprach hinsichtlich seiner blutzuckersenkenden Wirksamkeit

führt Gleichzeitige Substitution am N_1 und am N_2 Stickstoff ergab nur unwirksame oder toxische Substanzen (HESSE und TAUBMANN). Die Substitution am N_1 Stickstoff führt zu mehreren deutlich blutzuckersenkenden Substanzen, ohne daß sich eine einfache Gesetzmäßigkeit z. B. bezüglich der Kettenlänge, wie bei den Diguanidinen feststellen läßt.

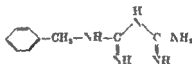
Die blutzuckerwirksamen Biguanide teilt man mit SHAPIRO am besten in zwei Gruppen ein:

a) Derivate des N_1 Phenylpolymethylenbiguanid



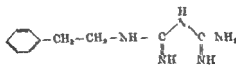
N_1 Phenylpolymethylenbiguanid

Im Benzylbiguanid liegt eine relativ stark blutzuckersenkende Substanz vor (SHAPIRO)



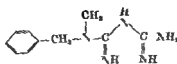
N_1 Benzylbiguanid

Noch wirksamer ist die zwei Methylengruppen aufweisende Derivat, das Phenyläthylbiguanid



N_1 Phenyläthylbiguanid (DBI)

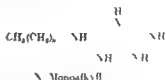
Von anderer Wirkung sind



N_1 Methyl N_2 Benzylbiguanid

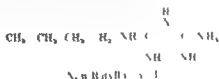
Von den am Benzolring substituierten Derivaten waren soweit untersucht Methylderivate unbrauchbar (SHAPIRO) während Einführung einer Methoxygruppe in p Stellung eine gute Wirkung ergab (SHAPIRO). Auch Halogensubstitution (Chlor, Brom oder Fluor) in m oder p Stellung ergab wirksame Substanzen (SHAPIRO). Wird der Phenylring durch einen Pyrimidin, einen Thiophen oder Furanring ersetzt, so bleibt die gute blutzucker senkende Wirkung erhalten (SHAPIRO). Kompliziertere Derivate des Phenylthiohiguanid wie Indolinthiohiguanid oder Tetrahydroisochinolinthiohiguanid = *Isobutylthiohiguanid* (SHAPIRO)

b) Alkylthiohiguanide

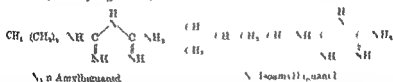


Von den Derivaten bei denen nur ein Proton am Stickstoff durch einen Alkylrest ersetzt wurde erwiesen sich mehrere als blutzucker senkend. Von HESSE und TAUBMANN wurde das N_1 Alkylthiohiguanid für die bei Dosen von 60–100 mg/kg s.c. am Kaninchen den Blutzucker zu schonen Werten senkte.

Wesentlich wirksamer sind das N_1 n Butylthiohiguanid (SHAPIRO, SOGINO und CROTZFELDT, SOLANO, WACHSAL und CROTZFELDT)



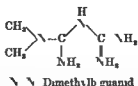
sowie das N_1 m Amylthiohiguanid (SHAPIRO, WILLIAMS, TANNER und ODELL)



und das N_1 Isoamylthiohiguanid (SHAPIRO, WILLIAMS, TANNER und ODELL). Diese Substanzen erreichten fast die Wirksamkeit des Phenylthiohiguanid. Weitere Kettenverlängerung des Alkylrestes auf 6–8 C-Atome führt zu einer Wirkungs-minderung, bei einer Kettenlänge von 10 C-Atomen ist überhaupt keine blutzucker senkende Wirkung mehr festzustellen (SHAPIRO). Derivate mit verzweigten Alkylresten haben jeweils eine etwas geringere Wirkung als die entsprechenden n-Alkyl-derivate (SHAPIRO).

Unter den Biguaniden bei denen beide Protonen am N_1 Stickstoff alkyliert werden fanden HESSE und TAUBMANN am N_1 , N_1 Dimethylthiohiguanid eine stark blutzucker senkende Substanz, die bei einer Dosierung von 100 mg/kg s.c. am Kaninchen meist zu hypoglykämischen Krämpfen führte. Das entsprechende N_1 , N_1 Dimethylthiohiguanid war völlig unwirksam (HESSE und TAUBMANN). Hingegen hatte das N_1 , N_1 Dialkylthiohiguanid einen Effekt, der etwas geringer ist als der des N_1 Alkylthiohiguanid (HESSE und TAUBMANN). Vom N_1 Dimethylthiohiguanid abgesehen sind aber

die N_1 Monoalkylbiguanide wirksamer als die entsprechenden $N_1 N_1$ Dialkylbiguanide (SHAPIRO)

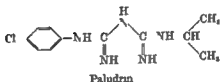
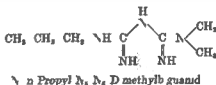


Gleichzeitige Substitution am N_1 und N_5 Stickstoff ergibt nach SHAPIRO nur dann blutzuckersenkende Substanzen wenn zwei Voraussetzungen erfüllt sind

1 Es dürfen nicht mehr als 3 der insgesamt 4 ersetzbaren Protonen substituiert werden

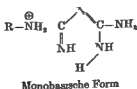
2 Die Alkylreste müssen klein sein (die Gesamtzahl der C Atome aller 3 Alkylreste soll nicht höher als 5 sein)

Eine Substanz die diesen Anforderungen genügt ist das N_1 n Propyl $N_5 N_5$ Dimethylbiguanid (SHAPIRO)



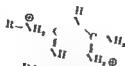
Diese Verbindung hat nur ganz geringe blutzuckersenkende Eigenschaften

gemacht daß
form als mono



— A R viele Biguanidderivate deshalb wirkungslos sind
denn D = genannte Ringform
Wertes wie er im Magen vor

herrscht im Gleichgewicht mit dem entsprechenden dihydrischen und unjodierten Kation (SHARIRO)



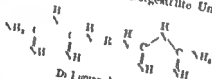
Dihydrische Form

Die Tatsache daß die Biguanide im Organismus nach der Resorption als konjugierte monolactische Kationen vorliegen macht verständlich warum cyclische Biguanide



Cyclische Biguanin Form

wie sie ebenfalls von HENRY und FAIRMAN untersucht wurden unwirksam sind. Auch die von HENRY und TAYLOR festgestellte Unwirksamkeit von Di-



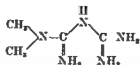
Di Biguanin beloma

beruht wahrscheinlich auf der Verhinderung des von SHARIRO beschriebenen Anschlusses. Untersuchungen über eine Beziehung zwischen Struktur und Resorption des menschlichen Plasmaspiegel und Elimination von Guaninderivaten fehlen. Es bisher keine brauchbaren Bestimmungsmethoden bekannt waren erst wurde eine quantitative Bestimmungsmethode für DBI ausgearbeitet (RUD und MELKOWSKI) Ergebnisse die mit dieser Methode erhalten wurden sind noch nicht veröffentlicht.

Experimentelle Untersuchungen an verschiedenen Guanidinderivaten

Es soll eine Besprechung derjenigen Guanidine in der Behandlung von Diabetikern angewendet werden. In diese Gruppe gehören folgende

die N_1 -Monoalkylbiguanide wirksamer als die entsprechenden N_1, N_1 Dialkylbiguanide (SHAPIRO)



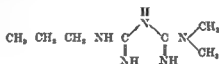
N_1, N_1 Dimethylbiguanid

Gleichzeitige Substitution am N_1 - und N_5 -Stickstoff ergibt nach SHAPIRO nur dann blutzuckersenkende Substanzen, wenn zwei Voraussetzungen erfüllt sind

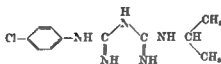
1 Es dürfen nicht mehr als 3 der insgesamt 4 ersetzbaren Protonen substituiert werden

2 Die Alkylreste müssen klein sein (die Gesamtzahl der C-Atome aller 3 Alkylreste soll nicht höher als 5 sein)

Eine Substanz die diesen Anforderungen genügt, ist das N_1, n Propyl, N_5, N_5 Dimethylbiguanid (SHAPIRO)

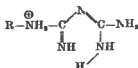


N_1, n Propyl, N_5, N_5 Dimethylbiguanid



Paludrin

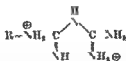
Diese Verbindung hat nur ganz geringe blutzuckersenkende Eigenschaften



Monobasische Form

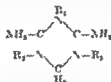
Es wird angenommen, daß viele Biguanidderivate deshalb wirkungslos sind, weil die Substituenten diese Ringbildung verhindern. Die genannte Ringform steht unter den Bedingungen eines stark sauren pH-Wertes, wie er im Magen vor

herrscht, im Gleichgewicht mit dem entsprechenden dibasischen, unkonjugierten Kation (SHAPIRO)



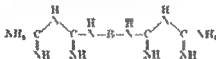
Dibasische Form

Die Tatsache, daß die Biguanide im Organismus nach der Resorption als konjugierte monobasische Kationen vorliegen, macht verständlich, warum cyclische Biguanide



Cyclische Biguanidform

wie sie ebenfalls von HEWZ und TAYMAN untersucht wurden, unwirksam sind. Auch die von HEWZ und TAYMAN festgestellte Unwirksamkeit von Di-Biguaniden



Di-Biguanidschema

beruht wahrscheinlich auf der Verhinderung des von SHAPIRO beschriebenen Ringschlusses

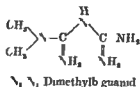
Untersuchungen über eine Beziehung zwischen Struktur und Resorption, therapeutischem Plasmaspiegel und Elimination von Guanidinderivaten fehlen völlig, da bisher keine brauchbaren Bestimmungsmethoden bekannt waren. Erst jüngst wurde eine quantitative Bestimmungsmethode für DBI ausgearbeitet (SHEPHERD und McDONALD). Ergebnisse, die mit dieser Methode erhalten wurden, sind jedoch noch nicht veröffentlicht.

C. Experimentelle Untersuchungen mit verschiedenen Guanidinderivaten

Dieser Überblick beschränkt sich auf eine Besprechung derjenigen Guanidinderivate, die kurzfristig oder länger in der Behandlung von Diabetikern angewendet wurden, bzw. noch angewendet werden. In diese Gruppe gehören folgende Verbindungen:

- 1 Dekamethylendiguanidin (Synthalin A)
- 2 Dodekamethylendiguanidin (Synthalin B)
- 3 Isoamylenguanidin (Galegin)
- 4 Phenyläthylbiguanid (DBI, PEDG W 32)
- 5 N₁-n-Amylbiguanid (DBB, ABG)
- 6 N₁-Isoamylbiguanid (DBTC, IABG)
- 7 N₁-n-Butylbiguanid (W 37, DBI, Salutan)
- 8 N₁, N₁-Dimethylbiguanid (La 6023, Glucophage)

die N_1 Monoalkylbiguanide wirksamer als die entsprechenden $N_1 N_1$ Dialkylbiguanide (SHAPIRO)

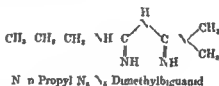


dan

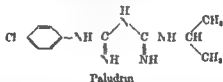
werden

2 Die Alkylreste müssen klein sein (die Gesamtzahl der C Atome aller 3 Alkylreste soll nicht höher als 5 sein)

Eine Substanz die diesen Anforderungen genügt ist das $N_1 n$ Propyl $N_1 N_1$ Dimethylbiguanid (SHAPIRO)

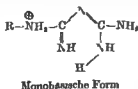


Biguanide sowohl parenteral als auch oral wirksam. Zu den in N_1 und N_3 Stellung substituierten Biguaniden gehört auch das in der Malaria-therapie verwendete N_1 parachlorophenyl N_3 Isopropylbiguanid (Paludrin)



Diese Verbindung hat nur ganz geringe blutzuckersenkende Eigenschaften (SCHMIDT, HUGHES und SMITH, CHEN und ANDERSON)

SHAPIRO hat durch seine Untersuchungen sehr wahrscheinlich gemacht, daß die Biguanide unter physiologischen pH Bedingungen in einer Ringform als monobasische hydrophile Kationen mit folgender Struktur vorliegen



wirkungslos sind
-nannte Ringform
er im Magen vor

apathisch, erbrechen und haben Durchfall. Nach mehreren Stunden treten Ex-
daß es zu
den Hunde
Tagen ein
ihren meist

unter dem Bld
Mindestdosierung

BORG)

2. Biguanide

... (SOLING VERGILIA und

... gut wie immer im hypoglykämischen Schock (SOLING und CREUTZFELDT)
Bei etwas geringeren Dosen sterben im allgemeinen alle Tiere, die eine ausgeprägte
Blutzuckersenkung zeigen, im Verlauf von 24 Std. Glucoseinjektionen führen nur

(UNGAR FREEDMAN und SHAPIRO)

3. Symptomatologie der akuten Vergiftung

Gibt man im Tierversuch akut tödliche Dosen, so sterben die Tiere unabhängig
von der Applikationsart im allgemeinen bei schlagendem Herzen an einer Atem

I. Pharmakologie und Toxikologie

Für alle 8 Derivate hat sich erwiesen, daß die Ergebnisse von Tierversuchen nur mit starken Einschränkungen auf den Menschen übertragen werden können. Die verschiedenen untersuchten Tierarten zeigen eine außerordentlich unter-

einander verschiedenen Guanidinderivate. So wird z. B. am Menschen eine hypoglykämische Schock aus 10 mg/kg s.c. kaum eine Reaktion zeigen und

Hunde sogar mit einer Steigerung des Blutzuckers reagieren (UNGAR, FREEDMAN und SHAPIRO, SOLING und CREUTZFELDT). Ähnlich verhalten sich die anderen erwähnten Guanidinderivate. Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß für alle Derivate eine gemeinsame Besprechung erfolgen kann.

Synthalin unterscheidet sich lediglich insofern von den Biguaniden, als es zu eindeutigen histologischen Veränderungen besonders in Leber und Niere führt während nach Biguaniden nur geringe (CREUTZFELDT und MOENCH, LAZARUS BRADSHAW und VOLK) oder überhaupt keine histologischen Schäden nachzuweisen waren (s. S. 159).

Über das Schicksal blutzuckersenkender Guanidinderivate im Organismus liegen lediglich Untersuchungen von WICK und STEWART mit DBI vor. Ratten denen 100 mg/kg ^{14}C markiertes DBI oral oder i.p. gegeben wurde, schieden 90% davon innerhalb von 24 Stunden aus.

Leber konzentriert. Aus Untersuchungen von SHEPHERD und McDONALD (b) geht hervor, daß DBI keine festere Bindung mit den Plasmaproteinen eingeht.

a) Akute Toxizität

1921 bekannten FRANK, STERN und NOTHMANN in einer Arbeit über die Toxizität von Guanidinderivaten, daß diese bei intraperitonealer Injektion in Dosen von 10 bis 20 mg/kg s.c. bei Mäusen tödlich wirken.

1921

..

Abbildung des Blutes

Nach 50 und 60 mg/kg s.c. kommt es bei starker Hyperglykämie zum Tod durch Atemlähmung (SOLING und CREUTZFELDT). Ähnliches beschrieb JUNKMANN für das Synthalin.

Zur Beurteilung der Relation zwischen toxischer und blutzuckersenkender Wirkung bei den Guanidinderivaten ist ein Vergleich mit dem Guanidin interessant (s. S. 148).

1 Synthalin

Mau-
MANN)

Untersu-

zwischen 6 und 12 mg/kg noch toleriert werden. Nach 10 mg/kg s.c. werden die Hunde zunächst symptomlos. Nach 10 mg/kg s.c. werden die Hunde zunächst

apathisch erbrechen und haben Durchfall. Nach mehreren Stunden treten Extremitätenpareesen und Atemstörungen auf. Der Tod tritt ein ohne daß es zu Krämpfen kommt. Nach FRANK, NOTHMANN und WAGNER (1926b) gehen Hunde bereits nach einer einmaligen Dosis von 4 mg/kg innerhalb von 3–4 Tagen ein. Kaninchen vertragen 1 mg/kg *s.c.* ohne Symptome. 5 mg/kg *s.c.* führen meist unter dem Bild der Hyperglykämie zum Tod (STACH). Über die akute tödliche Mindestdosis beim Kaninchen fehlen genaue Angaben. Sie liegen nach den verschiedenen Untersuchungen (STACH, BODO und MARKS, BLATHIERWICK, SAHLEN und HILL, HILZAKO, CREUTZFELDT und TECKLENBORG) etwa zwischen 10 und 20 mg/kg *s.c.* Meerschweinchen sterben innerhalb von 2–3 Tagen bei täglicher Gabe von 2–3 mg/kg *s.c.* 12 mg/kg *s.c.* führen innerhalb weniger Stunden unter dem Bild des hypoglykämischen Schocks zum Tod (CREUTZFELDT und TECKLENBORG).

2. *Biguamide*

Bei Mäusen liegt die DL_{50} für DBI und *m* Butylbignamid (W 37) bei 300 mg/kg *i.p.* Die DL_{50} von DBI für Mäuse ist 302 ± 716 mg/kg *i.p.* für W 37 213 ± 918 mg/kg *i.p.* (SOLINO und CREUTZFELDT). Der Tod erfolgt nach DBI unter dem Bild der Guanidinvergiftung. Nach W 37 wird das Bild überlagert von den Symptomen der Hypoglykämie. Von Ratten werden 75 mg/kg DBI *s.c.* gut toleriert. 150 mg/kg führen zum Tod unter dem Bild der Hyperglykämie (SOLINO, WERCHAL und CREUTZFELDT). Kaninchen lassen nach 50–100 mg/kg oral keine nennenswerten Wirkungen erkennen. 100 mg/kg DBI *s.c.* führen zu deutlicher Apathie ohne Senkung des Blutzuckers. Die Tiere sterben häufig bei hohem Blutzucker. 150 mg/kg DBI *s.c.* führen nach biphasischem Blutzuckeranstieg meist zum Tode. Oft schon während der Hypoglykämie manchmal auch erst wenn der Blutzucker bereits wieder angestiegen ist (CREUTZFELDT und FENTRLE 1949). N_2, N_2 Dimethylbignamid führt in einer Dosis von 100 mg/kg *s.c.* unter Krämpfen zum Tode (HESSE und TACHMANN). Nach dieser Dosis tritt der Tod der Kaninchen auch dann ein (häufig erst nach 24 Std.) wenn der Blutzucker durch Glucoseinjektionen normalisiert war (STRAUS und DYAL). Meerschweinchen sterben nach 20 mg/kg DBI *s.c.* so gut wie immer im hypoglykämischen Schock (SOLINO und CREUTZFELDT). Bei etwas geringeren Dosen sterben im allgemeinen alle Tiere, die eine ausgeprägte Blutzuckererhöhung zeigten. Im Verlauf von 24 Std. Glucoseinjektionen führen nur vorübergehend zur Besserung, das toxische Bild (CREUTZFELDT und MOESCH, SOLINO und CREUTZFELDT). Sofern der Tod bei Meerschweinchen nicht im hypoglykämischen Schock erfolgt, sterben die Tiere später nach längerer Apathie ohne Krämpfe. W 37 unterscheidet sich von DBI nur insofern, als es erst bei einer Dosierung von 20 mg/kg *s.c.* reichlich bei Meerschweinchen zum hypoglykämischen Schock führt (SOLINO und CREUTZFELDT). Beim Hund führen Dosen über 50 mg/kg DBI *s.c.* stets zum Tod unter dem Bild der totalen Atemlähmung bei schlagendem Herzen. Der Blutzucker ist dabei erhöht. Dem Tod gehen meist Erbrechen und Durchfall voraus (SOLINO und CREUTZFELDT). Darunter liegen die Dosen lassen keinen Effekt erkennen weder auf den Blutzucker noch auf den Allgemeinzustand. N_2, N_2 Butylbignamid führt beim nichtotierten Hund in einer Dosierung von 25 mg/kg *s.c.* nach 24 Std. zum Tode. Dabei ist der Blutzucker auf Schockwerte gesunken und der Blutdruck stark erniedrigt (SOLINO und CREUTZFELDT). Beim Affen führen 20 mg/kg DBI oral zum Tod im hypoglykämischen Schock (LUGAR, FREIDMAN und SHAPIRO).

3. *Symptomatische der akuten Vergiftung*

Gibt man im Tierversuch akut tödliche Dosen, so sterben die Tiere unabhängig von der Applikationsart im allgemeinen bei schlagendem Herzen an einer Atem-

lahmung Dies gilt für das Synthalin (JUNKMANN) wie für das DBI (SÖLING und CREUTZFELDT) Nach kleineren Dosen kommt es sowohl nach Synthalin wie auch nach DBI und W 37 zu einer lang anhaltenden peripher bedingten Hypotonie (JUNKMANN SÖLING und CREUTZFELDT) Gleichzeitig zeigt sich eine Verflachung und Beschleunigung der Atmung Auch treten nach beiden Substanzen häufig Traube Heringsche Wellen auf (JUNKMANN, SÖLING und CREUTZFELDT) Durch

Normalisierung der Atmung Die Besserung hält etwa 15 min an (SÖLING und CREUTZFELDT) Die bei der Diabetisbehandlung mit allen genannten Guanidin derivaten auftretenden störenden Wirkungen auf den Magen Darm Trakt (vgl S 181 und 193) lassen sich auch im Tierversuch demonstrieren (FRANK, NOTH MANN und WAGNER 1926a u b UNGAR) Sowohl nach Synthalin (SIMOLA) als auch nach Biguaniden kommt es oft auch dann zum Auftreten von Krämpfen wenn der Blutzucker normal oder erhöht ist Hierfür ist wahrscheinlich eine außerordentlich starke zentrale Reizwirkung verantwortlich, wie von KROVEBERG und STOFFEL durch Versuche am Spinaltier gezeigt wurde

b) Chronische Toxizität

Durch das At
thalin (s S 183)
thalins gelenkt
logisch nachweisbare Organschaden beschrieben

HORNUNG untersuchte die Wirkung der chronischen Verfütterung von Synthalin (10–20–30 mg/Tag) an gesunden Hunden Bereits nach kurzer Zeit kam es zu den typischen Zeichen der Guanidinvergiftung (Anorexie, beginnende Kachexie) die sofort nach Absetzen des Synthalins verschwanden In der 3 bis 4

verzögerte Aus
nthalinverfütterung
gen in der Leber
en festzustellen

KARR BECK und PETTY fanden bei Hunden die im chronischen Versuch Synthalin dosierten bekamen die den bei Menschen verwendeten entsprachen einen Anstieg des Reststickstoffs im Blut sowie Albuminurie und Cylindrurie Histologisch entsprachen die Befunde denen von HORNUNG KLEBERG untersuchte an Hunden vergleichend die Wirkung von Guanidin (6mal 1 g pro Woche) und Synthalin (6mal 30 mg pro Woche) bei chronischer Verabreichung 3 Monate nach Beginn der Verfütterung war sowohl bei den guanidin, als auch bei den synthalinbehandelten Tieren ein Anstieg des Harnstoffs im Blut festzustellen der in der Folgezeit

haben bei ihren Hunden eine

on
ßs
a

nekrosen (vorwiegend Lappchenzentral) und Tubulusnekrosen in der Niere. BLATHERWICK, SAHNEY und HILL haben diese Befunde bestätigt. Auch STALLS sah bei Kaninchen nach akutem Synthalinversuch Parenchymnekrosen in Leber und Niere. Er fand in der Leber vorwiegend Lappchenperiphere Nekrosen, was mit den von RUDGE (1944), CREUTZFELDT 1954, CREUTZFELDT und TUCKLEYBORO sowie CREUTZFELDT und MOENCH nach akuter Synthalinvergiftung beim Meerschweinchen und Kaninchen erhobenen Befunden übereinstimmt. Bei der akuten Synthalinvergiftung finden sich auch beim Meerschweinchen Tubulusnekrosen im Sinne einer toxischen Nephrose (CREUTZFELDT und MOENCH).

Diese massiven organotoxischen Wirkungen des Synthalins werden bei den Biguaniden weitgehend vermieden. UGAR, FREEMAN und SILVER haben bei Meerschweinchen die 2 Wochen lang täglich 20 mg/kg DBI oral erhalten hatten weder histologische Schäden an Thorax- oder Abdominalorganen noch Blutkulturanforderungen. Meerschweinchen zeigten auch nach 6 Monate Langzeitbehandlung von 10–20 mg/kg oral pro Tag keine Veränderungen. Dasrin.

mg/kg oral
Tag 10 31
ten Leberze
.. en Tubuluschaden in der Niere führen (CREUTZFELDT und MOENCH). Dabei ist zu beachten, daß diese Dosierung zu schweren Hypoglykämien führt, während die von UGAR u. Mitarb. im chronischen Versuch angewendeten Dosen nur zu einer schwachen oder gar keiner Blutzuckersenkung führten. Nierenschädigungen (Tubulusdegenerationen) wurden auch beim Kaninchen 5–8 Tage nach täglicher Gabe von 2 mal 20 mg/kg s.o. beobachtet (LAZARUS, BRADSHAW und VOLK). Sie führten bei Weiterbehandlung zu Parenchymschwund und Fibrosen. Die chronische Toxizität von $N_2 N_2$ Amylbiguanid (DBTU) wurde von WILLIAMS, TAYLOR und ODELL untersucht. Junge Meerschweinchen erhielten 5½ Wochen lang 2 mal täglich 10 mg/kg DBTU s.o. Der Gewichtszuwachs bei dieser Gruppe entsprach völlig dem einer Kontrollgruppe. Die histologische Untersuchung von Leber, Niere, Pankreas, Nebennieren und Muskel ließ keine Gewebeschäden erkennen. Die Nebennieren der behandelten Gruppe hatten an Gewicht zugenommen. Dieser Befund wird von den Autoren auf den durch Hypoglykämie bedingten chronischen Reiz auf das Nebennierenmark bezogen. Die starke Aktivierung des Nebennierenmarks geht aus der Vergrößerung der Nebennierenmarkszellen von Kaninchen und Meerschweinchen bei der akuten Hypoglykämie nach Synthalin (CREUTZFELDT und TUCKLEYBORO, CREUTZFELDT und MOENCH) und DBI (CREUTZFELDT und MOENCH) hervor. Der Gewichtszuwachs kann aber ebenso gut auf einen durch die Diuretikabehandlung bedingten chronischen Stress zurückgeführt werden. Deswegen bei der akuten Synthalin- und DBI Vergiftung finden sich histologisch beim Meerschweinchen deutliche Zeichen einer Nebennierenrindenaktivierung (CREUTZFELDT und TUCKLEYBORO, CREUTZFELDT und MOENCH).

STERNE und DUAL stellten bei Ratten nach
10 mg/kg/Tag (1) $N_2 N_2$ Dimethyl
histologie
D
Blut
tiren
F in H
halten
und h
einzubiguanider
utwerte für Harnstoff, Chlor, Natrium
auch eine geringe Senkung des Blutcalciums feststellbar
(Über die durch Guanidinderivate hervorgerufene Schädigung der A-Zellen
des Pankreas s. S. 173)

c) Wirkungsvergleich von Guanidinderivaten und Empfindlichkeit verschiedener Tierespecies

Klinisch wie tierexperimentell ist die Wirksamkeit der einzelnen Derivate sehr unterschiedlich. Die wirksamste bekannte Guanidinverbindung ist sowohl bei den Menschen als auch bei den Tieren das Synthalin. Es wirkt bei einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht die Blutzuckersteigerung deutlich herab (WERNER 1926a u b).

DBI ruft erst in Dosen zwischen 20 und 40 mg/kg oral eine mittlere Blutzuckersenkung beim Kaninchen hervor (UNGAR, FREEDMAN und SHAPIRO). Vom Dimethylbiguanid werden für einen ähnlichen Effekt 100–200 mg/kg s.c. benötigt (STERVE und DUVAL). Auch am Meerschweinchen lassen sich diese Verhältnisse demonstrieren. Für eine mittlere Blutzuckersenkung werden gebraucht vom Synthalin 5 mg/kg s.c. vom DBI 15–20 mg/kg s.c. vom W 37 25 mg/kg s.c. (SOLING und CREUTZFELDT).

Über die Zunahme der Empfindlichkeit für eine Blutzuckersenkenden Effekt bei verschiedenen Tierspecies für das DBI vor (UNGAR 1934) liegen keine Versuchsdaten vor. Es steigt die Empfindlichkeit von gesunden Tieren gegenüber dem blutzuckersenkenden Effekt von DBI in der Reihenfolge Maus—Ratte—Kaninchen—Tauben—Katzen—Meerschweinchen—Rhesusaffe. Resistente gegen eine Blutzuckersenkung sind der ge-

schweinchen (CREUTZFELDT und TECKLENBORG) vorliegt, auf ähnliche Verhältnisse schließen.

Für die völlige Resistenz des Hundes gegenüber einer Blutzuckersenkung durch DBI fehlt eine befriedigende Erklärung. Die Tatsache, daß beim Hund nach einer intravenösen Injektion von DBI eine ausgeprägte über Stunden anhaltende Hyperglykämie auftritt, spricht für eine gesteigerte Blutzuckerproduktion.

Biguanid (s. S. 154) ruft beim Kaninchen (SCHMIDT, HUGHES und SMITH) In diesem Zusammenhang ist die Feststellung erwähnenswert, daß Meerschweinchen im Gegensatz zum Hund überhaupt keine hyperglykämische Reaktionen zeigen. Ein biphasischer Verlauf (primäre Hyperglykämie, sekundäre Hypoglykämie) wie man ihn beim Kanin-

blutzuckersenkung, während einer

— schwachen und
W 37 mit
ZFELDT)

Auch durch $N_1 N_1$ -Dimethylguanid läßt sich eine bessere Blutzuckersenkung an der Ratte erreichen allerdings nach Dosen zwischen 300 und 800 mg/kg a c (STERNE und DEVAL)

d) Guanidinähnliche Eigenschaften der Guaninderivate

Es ist wichtig zu wissen ob die Verabreichung von Guaninderivaten noch von den Symptomen der Guanidintoxikation begleitet ist oder ob sich mit Änderung der chemischen Konstitution insulinähnliche Eigenschaften eingestellt haben

FRANK NOTHMANN und WAGNER (1926a) hatten nach neuen Guanidinkomplexen gesucht um den blutzuckersenkenden Effekt des Guanidins vom tetanieerzeugenden bzw toxischen Effekt zu trennen Schon BLATHERWICK SAHYUN und HILL wiesen aber darauf hin daß das Synthalin nicht als erfolgreicher Versuch in dieser Richtung anzusehen ist da nach ihrer Meinung die Steigerung der blutzuckersenkenden Wirkung mit einer entsprechenden Steigerung der Toxizität kombiniert war

Die hemmende Wirkung des Guanidins auf die Zellatmung wurde bereits erwähnt (vgl S 148) Diese Atmungsberemmung muß unabhängig davon inwieweit sie für die Blutzuckersenkung verantwortlich zu machen ist als eine wesentliche

benötigte

Nachdem MARTENSON gezeigt hat daß Synthalin bei Kaninchen nicht nur zu

MILLER und WOODWARD wurde gezeigt daß auch DBI zu einer Erhöhung des Citratpiegels beim Menschen führt Im Tierversuch wurde ein Anstieg des organischen Phosphats nach Synthalin von SIMOLA nach DBI von UGAR sowie von SHEPHERD und McDONALD gesehen Ein Absinken des Blutcalciums wurde von SIMOLA nach Synthalin nach DBI von UGAR beschrieben Vergleicht man die verwendeten Guanindosen mit solchen Synthalindosen die ähnliche Effekte

Die toxische Wirkung des Guanidins von den therapeutisch verwendeten Guaninderivaten — zumindest im Tierversuch — beibehalten worden sind Dargestellt vor allem für die die Blutzuckersenkung begleitenden Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel der erbl ich vom Insul ineffekt differieren (siehe die folgenden Abschnitte)

e) Wirkung von Glucose beim hypoglykämischen Schock

Während die Insulinhypoglykämie durch Glucose zu beheben ist sterben die Guanidinbehandelten Tiere trotz Glucosegabe (WATANABE) Für die durch Guaninderivate hervorgerufene Hypoglykämie gilt das gleiche Nelson FRANK

meist innerhalb von 30 min, ohne daß es zu einer deutlichen Pause während des Krampfes kommt. Diese Beobachtung ist von CREUTZFELDT und MOENCH, sowie SOLING und CREUTZFELDT für den Schock des Meerschweinchens nach DBI bestätigt worden.

Von den meisten Autoren, die über die Erfolglosigkeit der Glucosetherapie berichtet haben, wird angegeben, daß es zwar nach Glucose häufig zu einer augenblicklichen Besserung des Schockbildes kommt, daß die Tiere dann aber trotzdem nach einiger Zeit wieder in das Koma zurückfallen und meist sterben. FRANK, NOTHMANN und WAGNER (1926a u. b), die zu belegen versuchten, daß dem Syntol ein insulinähnlicher Wirkungsmechanismus zukomme, führten u. a. als

rend kontrollierte wesentlich länger lebten.

f) Intrale Hyperglykämie, Adrenalsekretion, Wirksamkeit von Adrenalin und Glucagon

beschrieben (BODO und MARKS, SIMOLA, JANSEN und BAUR, HOSAKO, DAVIS 1952, CREUTZFELDT

direkte Wirkung auf das Nebennierenmark, sondern über eine zentrale Stimu-

Adrenalin und CRETZFELD und TUCKERBORN hinsichtlich Glucagon aufmerksam gemacht. Bei den Bigamiden wiesen bereits HEYSE und TALBMAN darauf hin daß der hypoglykämische Bigamidschock im Unterschied zum Insulinschock durch Adrenalin unbeeinflusst blieb. Für das DBI fanden NIELSEN, SWANSON, TANNER, WILLIAMS und O'CONNELL, daß weder 30 Gamma Adrenalin noch

verarmt ist

g) Leberglykogen

erb, CRETZFELD und NOEICH, BOLING und CRETZFELD) und W 37 (BOLING, WERTHAU und CRETZFELD) BISCHOFF, SAMUEL und LONG hatten übrigens bereits 1914 die Meinung vertreten, daß Leberglykogenschwund und blutzucker senkende Wirkung bei allen in dieser Richtung wirkenden Gärungshinderstoffen gekoppelt seien.

Gegenteilige Befunde lassen sich nur wenig finden. 1934 beschrieben KROFF, BEPP und STOEHL eine außerordentliche Zunahme des Leberglykogens bei Vier schwinechen nach intraperitonealer Injektion von 140 mg/kg $N_2 N_2$ Dimethyl biguanid. Die Blutzuckersenkung betrug dabei 40–50%. Im Einklang mit diesen Befunden sahen sie nach der Injektion von 150 μ g/kg Adrenalin eine deutliche Hyperglykämie. Das Adrenalin wurde zu dem Zeitpunkt gegeben, an dem die Blutzuckersenkung am stärksten ausgeprägt war. Die Ursache des Widerspruches dieser Befunde mit den von HEYSE und TALBMAN, STERNER und DYAL sowie BOLING, WERTHAU und CRETZFELD erhobenen bleibt unklar.

FRANK, NOTHMANN und WAUVER sowie ARNDT, MILLER und DREHMANN beobachteten, daß größere Synthetinkosen zu einer Glykogenverarmung, kleine Synthetinkosen dagegen zu einer Glykogenvermehrung in der Leber von Hunden bzw. Kaninchen führten. LUGAR weist darauf hin, daß der Glykogenschwund bei hungernden Versuchstieren wesentlich ausgeprägter sein kann als bei Tieren, die reichlich gefressen haben. Die Untersuchungen von STAUDEN deuteten bereits an, daß für das Zustandekommen des Leberglykogenschwundes mehrere Faktoren verantwortlich zu machen sind. STAUDEN stellte fest, daß Synthetin auch an der isobert durchströmten Hundeleber zu einem stärkeren Glykogenschwund als in Kontrollversuchen führt. HETSAKO sah bei Synthetinbehandelten Kaninchen nach Splenektomie eine stärkere Blutzuckersenkung und einen verminderten, aber noch deutlichen Leberglykogenschwund. Auch bei adrenalektomierten Ratten

vielen unspezifischen Inhibitoren gehemmt werden kann. Außerdem hatte DBI in vitro weder auf die Aktivität der a Form, noch der b Form der Phosphorylase einen Einfluß. Auch die Aktivität des Enzyms, das die Umwandlung der b in die a Form katalysiert, bleibt unbeeinträchtigt.

II. Tierexperimentelle Untersuchungen zum Mechanismus der Blutzuckersenkung durch Guanidinderivate

a) Untersuchungen mit Synthalin

am pankreaslosen Hund zu einer Blutzuckersenkung führte (vgl. S. 174) und die periphere Glucoseaufnahme steigerte. (Im Hundeversuch trat nach Synthalininjektion in eine A. femoralis in der entsprechenden Extremität eine deutliche Steigerung der arteriovenösen Glucosedifferenz auf, die nach 2 Std. ihr Maximum mit 22 mg % erreichte.)

Gestützt auf die Kenntnis von der atemungshemmenden Wirkung des Guanidins wurde der Meinung von FRANK, NOTHMANN und WAGNER, daß das Synthalin insulinähnlich wirke, bald widersprochen und die Ansicht geäußert, daß es sich bei der Blutzuckersenkung nach Guanidinderivaten lediglich um einen reinen Guanidineffekt handle, der durch Hemmung der Atmung und Steigerung der anaeroben Glykolyse die Senkung des Blutzuckers bewirken würde.

der vermehrt umgesetzten Glucose in Form von Lactat und Glucose. Außerdem konnte er in anderen Versuchen nach Synthalin weder durch Glucose noch durch Lactatgaben eine Glykogensynthese in der Leber hervor-

10 mg % in der Nährlösung zeigte sich auch die durch Thyroxin beschleunigte Glucoseaufnahme. SIMOLA fand, daß Synthalinmengen, die bei Schaf zu einem Anstieg des anorganischen Phosphates im

Blut begünstigt ist. Auf die von WARTENHOF nach Synthalin beim Kaninchen festgestellte Erhöhung des Citratspiegels im Blut ist bereits hingewiesen worden (s. S. 161). Mit Hinblick auf die von VEGELTUS berichtete Glykolysesteigerung nach Atmungshemmung durch Cyankid vermutete STAUD bereits daß der Angriffspunkt des Synthalins in der Atmungskette liegen müsse. Die Richtigkeit dieser Vermutung wurde von HOLLNAGEL bewiesen. Guanidin und Synthalin hemmen den Elektronentransport in der Atmungskette auf der Cytochrom c Stufe (vgl. S. 145).

b) Untersuchungen mit Biguaniden

1. Untersuchungen in vitro

a) Glucoseaufnahme Am isolierten Rattendiaphragma kommt es bei Zugabe von DBI zum Inkubationsmedium zu einem deutlichen Anstieg der Glucoseaufnahme (WILLIAMS TYBERGHEIN HADE und NIELSEN TYBERGHEIN und WILLIAMS STEINER und WILLIAMS 1958 HERNANDEZ FORBATH und CLARKE 1959a u. b UGAR RAFFAELSEN). Die DBI Konzentration im Inkubationsmedium lag bei diesen Versuchen zwischen $17,5$ und $25 \cdot 10^{-3} \text{ m}$ (Synthalin steigert die Glucoseaufnahme nach RAFFAELSEN bei Konzentrationen von $11 \cdot 10^{-4} \text{ m}$). Auch die Glucoseaufnahme von Hirnschnitten nimmt nach DBI um etwa den gleichen Betrag zu wie im Diaphragma (HERNANDEZ).

Am Diaphragma alloxandiatetischer Ratten ist die Steigerung der Glucoseaufnahme durch DBI noch deutlicher. Dabei entspricht die unter DBI erreichte Aufnahme ungefähr derjenigen durch Zwetschfello unbekannter nichtdiabetischer Ratten (FORBATH und CLARKE 1959).

WICK und LARSON sahen bei Untersuchungen am Rattendiaphragma und an isoliertem Fettgewebe keine Zunahme der ^{14}C Aktivität in den entsprechenden Organen nach Angebot von ^{14}C markierter Glucose. Da die aufgenommene Glucose sehr schnell glykolytisch zu Lactat abgebaut und in dieser Form aus der Zelle eliminiert wird, ist eigentlich auch keine Anhaufung von ^{14}C Aktivität in den Zellen zu erwarten.

ß) Glucoseabgabe von Lebergewebe Glykogengehalt von Leberschnitten und Diaphragma In Leberschnitten führt Inkubation mit DBI ($25 \cdot 10^{-4}$ bis $2,5 \cdot 10^{-2} \text{ m}$) zu keiner signifikanten Steigerung der Glucoseabgabe (TYBERGHEIN und WILLIAMS). Sowohl in Leberschnitten als auch im isolierten Rattendiaphragma kommt es nach Inkubation mit DBI (10^{-2} bis 10^{-3} m) zu einer deutlichen Abnahme des Glykogengehaltes (TYBERGHEIN und WILLIAMS FORBATH und CLARKE 1959a u. b RAFFAELSEN). Auch im Diaphragma alloxandiatetischer Ratten tritt eine deutliche Glykogenverminderung ein (FORBATH und CLARKE 1959a u. b). Das Fehlen einer Glykogenzunahme im Diaphragma unterscheidet grundlegend den Biguanid vom Insulineffekt.

γ) Sauerstoffverbrauch Der Sauerstoffverbrauch des isolierten Rattendiaphragmas wird durch DBI ($2,5 \cdot 10^{-2} \text{ m}$) deutlich eingeschränkt (TYBERGHEIN und WILLIAMS STEINER und WILLIAMS 1958a u. b HERNANDEZ). STEINER und WILLIAMS weisen darauf hin, daß die Abnahme des O_2 Verbrauches bereits eintritt, bevor eine gesteigerte Glucoseaufnahme festzustellen ist. Auch die Atmung von Herzmuskeln (UGAR) sowie von Hirnschnitten (HERNANDEZ) wird vermindert.

Leberschnitte von Meerschweinchen ($1 \cdot 10^{-3} \text{ m}$ DBI) und Ratten ($2,5 \cdot 10^{-3} \text{ m}$ DBI) zeigten ebenfalls eine Hemmung der Atmung um 29 bzw. 36% (STEINER und WILLIAMS 1958a u. b). UGAR hat unter ähnlichen Bedingungen an Leberbröckchen eine Hemmung der Atmung um 61% ($2 \cdot 10^{-3} \text{ m}$ DBI) Leberschnitte und Leberbröckchen von Tieren, denen vor Totung DBI in blutzuckererhöhenden Dosen gegeben

won etwas weniger ausgeprägte Einschränkung der Atmung
 (10 keine signifikante Einschrän-
 kung der Atmung auf 10

An Fettgewebe ist dagegen bei $2 \cdot 10^{-3}$ m DBI keine deutliche Einschränkung der Atmung nachzuweisen gemessen an der Oxydation von Glucose Acetat und Succinat (WICK LARSON und SERIF) Die Atmungshemmung ist direkt abhängig von der DBI Konzentration Die Oxydation von Acetat wird noch bei Konzentrationen von $6.75 \cdot 10^{-3}$ m DBI um 30% gehemmt

Unter der Wirkung von DBI kommt es sowohl im Muskel (STRIKER und WILLIAMS 1958a) als auch in Leber (STRIKER und WILLIAMS 1958b) zu einer Steigerung der Lactat- und Phosphatabgabe zu erkennen

Lactat und Phosphatbildung setzt erst ein wenn die Atmung abnimmt (STRIKER und WILLIAMS 1958b) was für einen direkten Zusammenhang im Sinne einer Aufhebung des Pasteur Effektes spricht Im Gegensatz zu diesen Befunden sieht UVOAR an Leberbrei nicht eine Zunahme sondern eine Abnahme der Lactatabgabe gegenüber Kontrollen obwohl die Atmung in diesen Versuchen um 60% eingeschränkt war Nach UVOAR Untersuchungen steigert auch Muskelbrei trotz Verminderung des O_2 Verbrauches um 70-80% die Lactatabgabe nur um maximal 23% während LEBERCHER und WILLIAMS eine Steigerung der Lactatabgabe bei gleicher DBI Konzentration ($2 \cdot 10^{-3}$ m) am isolierten Rattendiaphragma um etwa 265% sehen - Für die Frage erscheint aber ein Zellhomogenat nicht geeignet da sich bekannt

im Cytoplasma die Fermente des Tricarbonsäurezyklus befinden Die Intaktheit der räumlichen Anordnung ist für so komplexen Mechanismus

wie der Aufhebung des Pasteur Effektes von Bedeutung worauf jüngst wieder von LARSEN hingewiesen wurde UVOAR selbst scheint zu ähnlichen Ansichten gekommen zu sein da er die Untersuchungen an Schnitten wiederholen will

e) Zellpermeabilität für Glucose und andere CLARKE und FORBATH (1959 1960) untersuchten am isolierten Rattendiaphragma nicht nur die DBI Wirkung auf die Glucoseaufnahme sondern auch auf die Aufnahme von Fructose und verschiedenen Pentosen Der DBI Effekt wurde dabei verglichen mit der Wirkung von Insulin und 2 4 Dinitrophenol Nach diesen Befunden wird nicht nur Glucose sondern auch Fructose unter DBI Einwirkung ($2 \cdot 10^{-3}$ m) verstärkt aufgenommen nicht dagegen Pentosen Will man die verstärkte Glucose bzw Fructoseaufnahme als Folge einer direkten Guanidinwirkung auf die Permeabilität der Zellmembran ansehen so ist der fehlende Effekt auf die Pentosepenetration unverständlich wenn der Biguanidwirkung eine Atmungshemmung zugrunde liegt zumal unlängst von MOROAN HEYDERSON REGEN und PARK gezeigt wurde daß unter Sauerstoffmangel auch die Aufnahme von d Arabinose deutlich ansteigt Nach 2 4 Dinitrophenol ($2.5 \cdot 10^{-3}$ m) finden auch CLARKE und FORBATH (1960) eine gesteigerte Pentoseaufnahme In ihren Vergleichsversuchen führte Insulin erwartungsgemäß zu einer gesteigerten Aufnahme von Glucose Fructose d Arabinose und d Xylose Die Galaktoseaufnahme wurde von CLARKE und FORBATH nicht untersucht UVOAR sah aber an der evascierten Katze keine gesteigerte Galaktoseaufnahme nach DBI was sie von LEVINE in Vitro nach Insulin beschrieben wurde Es gibt keinen Anhalt dafür daß Guanidin Derivate die unter den oben erwähnten Versuchsbedingungen ausgesprochen hemmende Stoffwechseleffekte entfalten zu einer für Glucose und Fructose spezifischen Leistungssteigerung eines aktiven Transportmechanismus in der Zellmembran

führen. Unter Berücksichtigung der Befunde von CLARKE und FURNATH sowie von UNGAR konnte eine gesteigerte Glucoseaufnahme durch eine unspezifische durch Atmungshemmung bedingte Permeabilitätssteigerung nicht befriedigend erklärt werden, da diese auch mit einer gesteigerten Pentose bzw. Galaktoseaufnahme verbunden sein mußte. Für eine Beteiligung der Atmung spricht andererseits, daß DBI unter 100% ...

Faßt die Konzentrationen

sehr stark

nach

zu ein

BARTH

die bei

Zur Zeit gibt es

die Pentose bzw.

2) Untersuchung

Stoffwechsel STEINER und W.

über 10³ 10³ m eine zune

fest Auch die Succinohydro

(über 33 10³ m) gehemmt

unspezifisch an die N₂ in A

Blutzucker senkt wie DBI einen

genannten Enzyme ausbleibt

Eine Hemmung der Cytochrome c Oxidase wurde

den von STEINER und WHITMAN

Messung

auch der Bignonia

(ABG) das in vivo ähnlich stark den

wesentlich geringeren Hemmeffekt auf die

keine Hemmung

stärken im Tricarbonsäurecyclus fest

von Phosphoenolpyruvat (2. WOOD H. FRANKMAN Reaktion Bildung

Auch die Glucose 6 Phosphatdehydrogenase (Zwischenferment) wird nicht gehemmt

(WILLIAMS T. T. FROST H. DE und VIELER)

Die Hemmung der Succinatoyxidation konnten WICK LARSON und SPRAY durch

Zugabe von Ascorbat aufheben was darauf hinweist, daß die Succinohydro

genase selbst nicht gehemmt ist. Eine solche Hemmung konnte auch von UNGAR

Psychonios und HALL ausgeschlossen werden

Sowohl HARTMAN SKILLMAN und HANWY als auch UNGAR Psychonios und

HANWY gelang es, die durch DBI hervorgerufene Einschränkung der Zellatmung

durch Zugabe von entkoppelnden Substanzen (2,4 Dinitrophenol, Salicylat

Dinitrophenol) teilweise wieder aufzuheben. Diese Ergebnisse bestätigen bzw. ergänzen

den von HOLLANDER mit Gammalin erhobenen Befunde (4, 5, 14, 15) über die

Atmungshemmung

auf der Stufe

kommt es zu

worden war zeigten eine etwas weniger ausgeprägte Einschränkung der Atmung ($10-20\%$) (STEVNER und WILLIAMS 1958b, UNGAR)

Herzmuskelbrei weist unter diesen Bedingungen keine signifikante Einschränkung der Atmung auf (UNGAR)

An Fettgewebe ist dagegen bei $2 \cdot 10^{-5}$ m DBI eine deutliche Einschränkung der Atmung nachzuweisen gemessen an der Oxydation von Glucose Acetat und Succinat (WICK LARSON und SPRIF) Die Atmungshemmung ist direkt abhängig von der DBI Konzentration Die Oxydation von Acetat wird noch bei Konzentrationen von $6.75 \cdot 10^{-5}$ m DBI um 30% gehemmt

d) Glykolyse Unter der Wirkung von DBI kommt es sowohl im Muskel (Rattendiaphragma) (TYBERGHEIN und WILLIAMS STEVNER und WILLIAMS FORBATH und CLARKE 1959) als auch in Leberschnitten (TYBERGHEIN und WILLIAMS) zu einer Steigerung der anaeroben Glykolyse wie an einer Zunahme der Lactat und Phosphatabgabe zu erkennen ist Die Steigerung der Lactatbildung

Zunahme sondern eine Abnahme der Lactatabgabe gegenüber Kontrollen obwohl die Atmung in diesen Versuchen um 60% eingeschränkt war Nach UNGAR

(10^{-5} m) am Rattendiaphragma um etwa 26% schon — für ungestellte Frage erscheint aber ein Zellhomogenat nicht geeignet da sich bekanntlich die Fermente der Glykolyse im Cytoplasma die Fermente des Tricarbonsäurezyklus und der Atmungskette in den Mitochondrien befinden Die Intaktheit der räumlichen Beziehungen ist aber gerade bei einem so komplexen Mechanismus

eine gesteigerte Pentoseaufnahme In ihren Vergleichsversuchen führte INSULIN erwartungsgemäß zu einer gesteigerten Aufnahme von Glucose Fructose und Arabinose und d Xylose Die Galaktoseaufnahme wurde von CLARKE und FORBATH nicht untersucht UNGAR sah aber an der eviscerierten Katze keine gesteigerte Galaktoseaufnahme nach Insulin beschrieben die unter den oben Stoffwechseleffekte entfalten zu einer für Glucose und Fructose spezifischen Leistungssteigerung eines aktiven Transportmechanismus in der Zellmembran

führen Unter Berücksichtigung der Befunde von CLARKE und FORBATH, sowie von unspezifische, durch befriedigend erklärende Galaktose

Zur Zeit gibt es keine befriedigende Erklärung für den fehlenden DBI Effekt auf die Pentose- bzw. Galaktoseaufnahme

5) Untersuchungen zur Lokalisation der Biguanidwirkung im intermediären Stoffwechsel. STEINER und WILLIAMS (1938b) stellten bei DBI Konzentrationen über $10 \cdot 10^{-3} \text{ m}$ eine zunehmende Hemmung der Succinoxidase (Rattenleber) fest. Auch die Succinodehydrogenase wurde bei höheren DBI Konzentrationen (über $33 \cdot 10^{-3} \text{ m}$) gehemmt. Diese Hemmung sahen die genannten Autoren als unspezifisch an, da N_2 n Amylbiguanid (ABG), das in vivo ähnlich stark den Blutzucker senkt wie DBI, einen wesentlich geringeren Hemmeffekt auf die genannten Enzyme ausübte.

Eine Hemmung der Cytochrom c Oxydase wurde mit 2 verschiedenen Metho-

während andere Stoffwechselschritte (z. B. WOOD WFFREMAN-REAKTION, Bildung von Phosphoenolbrenztraubensäure [UTTER REAKTION]) nicht gehemmt wurden. Auch die Glucose 6 Phosphatdehydrogenase (Zwischenferment) wird nicht gehemmt (WILLIAMS, TYBERGHEIN, HADE und NIELSEN).

Die Hemmung der Succinoxidation konnten WICK, LARSON und SERIF durch Zugabe von Ascorbat aufheben, was darauf hinweist, daß die Succinodehydrogenase selbst nicht gehemmt ist. Eine solche Hemmung konnte auch von UNGAR, PSYCHOYOS und HALL ausgeschlossen werden.

Sowohl KRÜGER, SKILLMAN und HAMWI als auch UNGAR, PSYCHOYOS und HALL gelang es, die durch DBI hervorgerufene Einschränkung der Zellatmung durch Zugabe von entkoppelnden Substanzen (2,4 Dinitrophenol, Salicylat

kommt es zum Auftreten energiereicher in ihrer Struktur noch unbekannter

Zwischenverbindungen die eine Hemmwirkung auf die Atmung ausüben Diese
 ine Rolle, da die energiereiche Zwischen-
 nergie auf eine Phosphatbindung rasch
 Aufnahme von Phosphat ATP entsteht
 (s. LEUTHARD S. 408) 2.4 Dinitrophenol

den Angedot an ADP hemmenden Zwi-
 schenverbindung bedin Mangel und bei
 gealterten Mitochondr Guanidin bzw
 Guanidinderivate auf andere Weise zu einer Anhaufung der atemungshemmenden
 Zwischenverbindung führen

Es ist ohne weiteres verständlich daß sämtliche DPN abhängigen Schritte
 des Krebscyclus gehemmt sind, da ja der zur DPN H Oxydation notwendige
 Elektronentransport über die Diaphorasen auch in die Atmungskette einmündet,
 und zwar auf Höhe des Cytochrom b, möglicherweise auch des noch umstrittenen
 Slater Faktors, in jedem Falle also unterhalb des Cytochrom c UGAR, PSY-
 CHOLOS und HALL schließen sich trotz der reichlich vorhandenen Indizien nicht
 der Hollungerschen Vorstellung an, sondern glauben an eine kompetitive Ver-
 drängung des DPN durch die Guanidinderivate an den einzelnen Enzymen
 Bedenkt man die Vielzahl der gehemmten Stoffwechselschritte und die relative
 Übereinstimmung in der Stärke der Hemmung (ganz besonders aber die gute
 Übereinstimmung der von UGAR selbst erhobenen Befunde mit denen von
 HOLLUGER, sowie WICK u. Mitarb.) so erscheint die Ungarsche Vorstellung von
 gnet, den Guanidinderivaten das

. noch weitere Argumente gegen
 die Vorstellung vor daß im Tierversuch die Blutzuckersenkung eine Folge der
 Atmungshemmung sei. So führt nach ihren Untersuchungen DBI (50 mg/kg m.c.)
 bei der Taube zu einer Blutzuckersenkung während ein Hemmeffekt auf die
 Atmung von Mitochondrienpräparationen aus Taubenleber, Herz und Muskel

nen durchgeführt, wo sich vielleicht eine günstigere Relation gefunden hätte
 Außerdem spielen wie die Autoren selbst angeben unter in vivo Bedingungen
 (Hypoglykämieversuche) auch Resorptions- und Permeabilitätsverhältnisse eine
 andere Rolle. Schließlich ist festzustellen, daß die 8 untersuchten Präparate, die
 am stärksten den Blutzucker senkten (DBI, N₁, n Amylguanid, Synthalin A)
 auch den O₂ Verbrauch am stärksten hemmten, sogar unter den bereits kritisch

UNGAR erwähnte Salicylat) eben doch eine Hypoglykämie machen (vgl. S. 199ff.) STAUB erinnert daran, daß CLAUDE BERNARD bereits vor Jahrzehnten durch O_2 -Mangel am Tier eine Hypoglykämie erzeugen konnte. VAN MIDDLESWORTH, KLINE und BRITTON beobachteten an Ratten die 12 Std. gehungert hatten

(zit. nach MADISON und UNGER 1959) erwähnt, nach denen DBI im Gegensatz zu den Befunden anderer Autoren (TYBERGHEIN und WILLIAMS, FORBATH und CLARKE, WICK und LARSON) in Leberschnitten normaler Ratten eine 2–3fache Steigerung der Glucoseoxydation über den Hexosemonophosphat-Shunt (Horecher-Cyclus) bewirken soll.

7) Potenzierung der Insulinwirkung *in vitro*: BOLINGER, MCKEE und DAVIS (1960) fanden, daß eine Steigerung der Glucoseaufnahme durch das isolierte Rattendiaaphragma erst oberhalb einer DBI-Konzentration von $1 \cdot 10^{-5}$ M im Inkubationsmedium eintritt. Der maximale Effekt wird durch eine DBI-Konzentration von $2 \cdot 10^{-3}$ M bewirkt. Bei Konzentrationen über $25 \cdot 10^{-3}$ M ist die Steigerung der Glucoseaufnahme gegenüber dem maximalen Effekt vermindert. Dieses steht in guter Übereinstimmung mit den Befunden von STERNER und WILLIAMS (1958b) sowie UNGAR. DBI-Konzentrationen ($5 \cdot 10^{-5}$ bis $1 \cdot 10^{-4}$ M), die alleine keinen Effekt haben, führen zu einer deutlichen Steigerung der Glucoseaufnahme durch das isolierte Rattendiaaphragma, wenn dieses mit Insulin vorinkubiert worden war. Die Glucoseaufnahme bei Vorinkubation mit Insulin ($5 \cdot 10^{-6}$ E/ml Medium) erreichte bei einer DBI-Konzentration von $5 \cdot 10^{-6}$ M ihren Maximalwert (verglichen mit Kontrollen, die nur mit Insulin inkubiert wurden). Durch Erhöhung der DBI-Konzentration unter den gleichen Bedingungen auf $2 \cdot 10^{-3}$ M konnte keine weitere Steigerung der Glucoseaufnahme bewirkt werden.

Hier zeichnet sich also die Möglichkeit einer Potenzierung der Insulinwirkung ab, die besonders bei den im Verhältnis zum Tierversuch wesentlich kleineren klinisch verwendeten Biguaniddosen von Bedeutung sein könnte.

2. Untersuchungen am nichtdiabetischen Tier

a) Glucoseaufnahme: NIELSEN, SWANSON u. Mitarb. führten Untersuchungen an eviscerierten, nephrektomierten Meerschweinchen aus. Die Leber wurde durch Abbinden aller zu- und abführenden Verbindungen ausgeschaltet. Bei den so operierten Tieren betrug der Blutzuckerabfall der Kontrollen nach 60 min

mit Synthalin am Dale-Tier erhobenen Befunden

Im Gegensatz hierzu fanden WICK und LARSON an eviscerierten, nephrektomierten Kaninchen keine Steigerung der peripheren Glucoseaufnahme durch DBI

CREUTZFELD 1

CREUTZFELD 1

und CREUTZFELD SOLING WERLAU

der Milchsäure ist der gegebenen DBI Dosis proportional (12) Der Laktat Spiegel im Blut beginnt bereits anzusteigen bevor ein Blutzuckerabfall feststellbar ist (TYBERGHEIN und WILLIAMS SOLING und CREUTZFELD) was für den engen Zusammenhang zwischen Blutzuckerabfall und Glykolysesteigerung (14) Der meist gleich starke prozentuale Anstieg (CREUTZFELD) weist

Entsprechend konnten WILLIAMS TYBERGHEIN

Meerschweinchen nach 20 mg/kg DBI keine Verminderung der CO_2 stellen Auch der Anteil von $^{14}\text{CO}_2$ am Gesamt CO_2 nach Gabe von ^{14}C markierter Glucose änderte sich nicht

7) Glucoseabgabe der Leber NIELSEN SWANSON u Mitarb sehen am Meerschweinchen nach DBI (30 mg/kg s c) eine deutliche Abnahme der Glucose-differenz zwischen Vena cava inf und Vena hepatica Sie schlossen daraus auf eine verminderte Glucoseabgabe der Leber Dieser Schluss ist aber erst möglich bei Messung da es nach DBI theoretisch zu einer starken Abnahme kommen kann wie sie von TRANQUADA KLEEVAN und BROWN (15) nachgewiesen wurde (s S 176)

8) Wirkung auf die Gluconeogenese Die nach Injektion von 2 g/kg d l Alumin beim Meerschweinchen zu beobachtende Glykogenanreicherung in der Leber bleibt aus wenn 30 min zuvor 15 mg/kg DBI gegeben werden Es tritt statt dessen die gleiche Glykogenverarmung der Leber auf wie man sie auch sonst nach DBI beobachtet (WILLIAMS TYBERGHEIN HYDE und NIELSEN) Dies ist als Hinweis auf eine Hemmung der Gluconeogenese durch DBI zu werten Die Hemmung scheint auf der Ebene der Aminosäuredeaminierung stattzufinden da von STEINER und WILLIAMS (unveröffentlicht zit nach STEINER und WILLIAMS 1968) eine Hemmung der Arginase ausgeschlossen werden konnte Bilanzuntersuchungen konnten in der Tat eine wesentlich verminderte Stickstoffausscheidung im Urin bei DBI behandelten Meerschweinchen nachweisen die durch einen ebenfalls vorhandenen Anstieg des Blutharnstoffstickstoffs nicht ausreichend zu erklären war (WILLIAMS TYBERGHEIN HYDE und NIELSEN) Da auch bei nephrektomierten Tieren nach DBI gegenüber Kontrollen ein wesentlich verlangsamter Anstieg des Blutharnstoffstickstoffs in Erscheinung tritt (TYBERGHEIN und WILLIAMS) muß eine Hemmung der Gluconeogenese durch Guaninderivate als bewiesen sein (16) Eine Hemmung der Gluconeogenese beim Kaninchen durch

17) Eine Hemmung der Gluconeogenese beim Kaninchen durch (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37) (38) (39) (40) (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) (49) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (56) (57) (58) (59) (60) (61) (62) (63) (64) (65) (66) (67) (68) (69) (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80) (81) (82) (83) (84) (85) (86) (87) (88) (89) (90) (91) (92) (93) (94) (95) (96) (97) (98) (99) (100) (101) (102) (103) (104) (105) (106) (107) (108) (109) (110) (111) (112) (113) (114) (115) (116) (117) (118) (119) (120) (121) (122) (123) (124) (125) (126) (127) (128) (129) (130) (131) (132) (133) (134) (135) (136) (137) (138) (139) (140) (141) (142) (143) (144) (145) (146) (147) (148) (149) (150) (151) (152) (153) (154) (155) (156) (157) (158) (159) (160) (161) (162) (163) (164) (165) (166) (167) (168) (169) (170) (171) (172) (173) (174) (175) (176) (177) (178) (179) (180) (181) (182) (183) (184) (185) (186) (187) (188) (189) (190) (191) (192) (193) (194) (195) (196) (197) (198) (199) (200) (201) (202) (203) (204) (205) (206) (207) (208) (209) (210) (211) (212) (213) (214) (215) (216) (217) (218) (219) (220) (221) (222) (223) (224) (225) (226) (227) (228) (229) (230) (231) (232) (233) (234) (235) (236) (237) (238) (239) (240) (241) (242) (243) (244) (245) (246) (247) (248) (249) (250) (251) (252) (253) (254) (255) (256) (257) (258) (259) (260) (261) (262) (263) (264) (265) (266) (267) (268) (269) (270) (271) (272) (273) (274) (275) (276) (277) (278) (279) (280) (281) (282) (283) (284) (285) (286) (287) (288) (289) (290) (291) (292) (293) (294) (295) (296) (297) (298) (299) (300) (301) (302) (303) (304) (305) (306) (307) (308) (309) (310) (311) (312) (313) (314) (315) (316) (317) (318) (319) (320) (321) (322) (323) (324) (325) (326) (327) (328) (329) (330) (331) (332) (333) (334) (335) (336) (337) (338) (339) (340) (341) (342) (343) (344) (345) (346) (347) (348) (349) (350) (351) (352) (353) (354) (355) (356) (357) (358) (359) (360) (361) (362) (363) (364) (365) (366) (367) (368) (369) (370) (371) (372) (373) (374) (375) (376) (377) (378) (379) (380) (381) (382) (383) (384) (385) (386) (387) (388) (389) (390) (391) (392) (393) (394) (395) (396) (397) (398) (399) (400) (401) (402) (403) (404) (405) (406) (407) (408) (409) (410) (411) (412) (413) (414) (415) (416) (417) (418) (419) (420) (421) (422) (423) (424) (425) (426) (427) (428) (429) (430) (431) (432) (433) (434) (435) (436) (437) (438) (439) (440) (441) (442) (443) (444) (445) (446) (447) (448) (449) (450) (451) (452) (453) (454) (455) (456) (457) (458) (459) (460) (461) (462) (463) (464) (465) (466) (467) (468) (469) (470) (471) (472) (473) (474) (475) (476) (477) (478) (479) (480) (481) (482) (483) (484) (485) (486) (487) (488) (489) (490) (491) (492) (493) (494) (495) (496) (497) (498) (499) (500) (501) (502) (503) (504) (505) (506) (507) (508) (509) (510) (511) (512) (513) (514) (515) (516) (517) (518) (519) (520) (521) (522) (523) (524) (525) (526) (527) (528) (529) (530) (531) (532) (533) (534) (535) (536) (537) (538) (539) (540) (541) (542) (543) (544) (545) (546) (547) (548) (549) (550) (551) (552) (553) (554) (555) (556) (557) (558) (559) (560) (561) (562) (563) (564) (565) (566) (567) (568) (569) (570) (571) (572) (573) (574) (575) (576) (577) (578) (579) (580) (581) (582) (583) (584) (585) (586) (587) (588) (589) (590) (591) (592) (593) (594) (595) (596) (597) (598) (599) (600) (601) (602) (603) (604) (605) (606) (607) (608) (609) (610) (611) (612) (613) (614) (615) (616) (617) (618) (619) (620) (621) (622) (623) (624) (625) (626) (627) (628) (629) (630) (631) (632) (633) (634) (635) (636) (637) (638) (639) (640) (641) (642) (643) (644) (645) (646) (647) (648) (649) (650) (651) (652) (653) (654) (655) (656) (657) (658) (659) (660) (661) (662) (663) (664) (665) (666) (667) (668) (669) (670) (671) (672) (673) (674) (675) (676) (677) (678) (679) (680) (681) (682) (683) (684) (685) (686) (687) (688) (689) (690) (691) (692) (693) (694) (695) (696) (697) (698) (699) (700) (701) (702) (703) (704) (705) (706) (707) (708) (709) (710) (711) (712) (713) (714) (715) (716) (717) (718) (719) (720) (721) (722) (723) (724) (725) (726) (727) (728) (729) (730) (731) (732) (733) (734) (735) (736) (737) (738) (739) (740) (741) (742) (743) (744) (745) (746) (747) (748) (749) (750) (751) (752) (753) (754) (755) (756) (757) (758) (759) (760) (761) (762) (763) (764) (765) (766) (767) (768) (769) (770) (771) (772) (773) (774) (775) (776) (777) (778) (779) (780) (781) (782) (783) (784) (785) (786) (787) (788) (789) (790) (791) (792) (793) (794) (795) (796) (797) (798) (799) (800) (801) (802) (803) (804) (805) (806) (807) (808) (809) (810) (811) (812) (813) (814) (815) (816) (817) (818) (819) (820) (821) (822) (823) (824) (825) (826) (827) (828) (829) (830) (831) (832) (833) (834) (835) (836) (837) (838) (839) (840) (841) (842) (843) (844) (845) (846) (847) (848) (849) (850) (851) (852) (853) (854) (855) (856) (857) (858) (859) (860) (861) (862) (863) (864) (865) (866) (867) (868) (869) (870) (871) (872) (873) (874) (875) (876) (877) (878) (879) (880) (881) (882) (883) (884) (885) (886) (887) (888) (889) (890) (891) (892) (893) (894) (895) (896) (897) (898) (899) (900) (901) (902) (903) (904) (905) (906) (907) (908) (909) (910) (911) (912) (913) (914) (915) (916) (917) (918) (919) (920) (921) (922) (923) (924) (925) (926) (927) (928) (929) (930) (931) (932) (933) (934) (935) (936) (937) (938) (939) (940) (941) (942) (943) (944) (945) (946) (947) (948) (949) (950) (951) (952) (953) (954) (955) (956) (957) (958) (959) (960) (961) (962) (963) (964) (965) (966) (967) (968) (969) (970) (971) (972) (973) (974) (975) (976) (977) (978) (979) (980) (981) (982) (983) (984) (985) (986) (987) (988) (989) (990) (991) (992) (993) (994) (995) (996) (997) (998) (999) (1000)

17) Eine Hemmung der Gluconeogenese beim Kaninchen durch (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37) (38) (39) (40) (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) (49) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (56) (57) (58) (59) (60) (61) (62) (63) (64) (65) (66) (67) (68) (69) (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80) (81) (82) (83) (84) (85) (86) (87) (88) (89) (90) (91) (92) (93) (94) (95) (96) (97) (98) (99) (100) (101) (102) (103) (104) (105) (106) (107) (108) (109) (110) (111) (112) (113) (114) (115) (116) (117) (118) (119) (120) (121) (122) (123) (124) (125) (126) (127) (128) (129) (130) (131) (132) (133) (134) (135) (136) (137) (138) (139) (140) (141) (142) (143) (144) (145) (146) (147) (148) (149) (150) (151) (152) (153) (154) (155) (156) (157) (158) (159) (160) (161) (162) (163) (164) (165) (166) (167) (168) (169) (170) (171) (172) (173) (174) (175) (176) (177) (178) (179) (180) (181) (182) (183) (184) (185) (186) (187) (188) (189) (190) (191) (192) (193) (194) (195) (196) (197) (198) (199) (200) (201) (202) (203) (204) (205) (206) (207) (208) (209) (210) (211) (212) (213) (214) (215) (216) (217) (218) (219) (220) (221) (222) (223) (224) (225) (226) (227) (228) (229) (230) (231) (232) (233) (234) (235) (236) (237) (238) (239) (240) (241) (242) (243) (244) (245) (246) (247) (248) (249) (250) (251) (252) (253) (254) (255) (256) (257) (258) (259) (260) (261) (262) (263) (264) (265) (266) (267) (268) (269) (270) (271) (272) (273) (274) (275) (276) (277) (278) (279) (280) (281) (282) (283) (284) (285) (286) (287) (288) (289) (290) (291) (292) (293) (294) (295) (296) (297) (298) (299) (300) (301) (302) (303) (304) (305) (306) (307) (308) (309) (310) (311) (312) (313) (314) (315) (316) (317) (318) (319) (320) (321) (322) (323) (324) (325) (326) (327) (328) (329) (330) (331) (332) (333) (334) (335) (336) (337) (338) (339) (340) (341) (342) (343) (344) (345) (346) (347) (348) (349) (350) (351) (352) (353) (354) (355) (356) (357) (358) (359) (360) (361) (362) (363) (364) (365) (366) (367) (368) (369) (370) (371) (372) (373) (374) (375) (376) (377) (378) (379) (380) (381) (382) (383) (384) (385) (386) (387) (388) (389) (390) (391) (392) (393) (394) (395) (396) (397) (398) (399) (400) (401) (402) (403) (404) (405) (406) (407) (408) (409) (410) (411) (412) (413) (414) (415) (416) (417) (418) (419) (420) (421) (422) (423) (424) (425) (426) (427) (428) (429) (430) (431) (432) (433) (434) (435) (436) (437) (438) (439) (440) (441) (442) (443) (444) (445) (446) (447) (448) (449) (450) (451) (452) (453) (454) (455) (456) (457) (458) (459) (460) (461) (462) (463) (464) (465) (466) (467) (468) (469) (470) (471) (472) (473) (474) (475) (476) (477) (478) (479) (480) (481) (482) (483) (484) (485) (486) (487) (488) (489) (490) (491) (492) (493) (494) (495) (496) (497) (498) (499) (500) (501) (502) (503) (504) (505) (506) (507) (508) (509) (510) (511) (512) (513) (514) (515) (516) (517) (518) (519) (520) (521) (522) (523) (524) (525) (526) (527) (528) (529) (530) (531) (532) (533) (534) (535) (536) (537) (538) (539) (540) (541) (542) (543) (544) (545) (546) (547) (548) (549) (550) (551) (552) (553) (554) (555) (556) (557) (558) (559) (560) (561) (562) (563) (564) (565) (566) (567) (568) (569) (570) (571) (572) (573) (574) (575) (576) (577) (578) (579) (580) (581) (582) (583) (584) (585) (586) (587) (588) (589) (590) (591) (592) (593) (594) (595) (596) (597) (598) (599) (600) (601) (602) (603) (604) (605) (606) (607) (608) (609) (610) (611) (612) (613) (614) (615) (616) (617) (618) (619) (620) (621) (622) (623) (624) (625) (626) (627) (628) (629) (630) (631) (632) (633) (634) (635) (636) (637) (638) (639) (640) (641) (642) (643) (644) (645) (646) (647) (648) (649) (650) (651) (652) (653) (654) (655) (656) (657) (658) (659) (660) (661) (662) (663) (664) (665) (666) (667) (668) (669) (670) (671) (672) (673) (674) (675) (676) (677) (678) (679) (680) (681) (682) (683) (684) (685) (686) (687) (688) (689) (690) (691) (692) (693) (694) (695) (696) (697) (698) (699) (700) (701) (702) (703) (704) (705) (706) (707) (708) (709) (710) (711) (712) (713) (714) (715) (716) (717) (718) (719) (720) (721) (722) (723) (724) (725) (726) (727) (728) (729) (730) (731) (732) (733) (734) (735) (736) (737) (738) (739) (740) (741) (742) (743) (744) (745) (746) (747) (748) (749) (750) (751) (752) (753) (754) (755) (756) (757) (758) (759) (760) (761) (762) (763) (764) (765) (766) (767) (768) (769) (770) (771) (772) (773) (774) (775) (776) (777) (778) (779) (780) (781) (782) (783) (784) (785) (786) (787) (788) (789) (790) (791) (792) (793) (794) (795) (796) (797) (798) (799) (800) (801) (802) (803) (804) (805) (806) (807) (808) (809) (810) (811) (812) (813) (814) (815) (816) (817) (818) (819) (820) (821) (822) (823) (824) (825) (826) (827) (828) (829) (830) (831) (832) (833) (834) (835) (836) (837) (838) (839) (840) (841) (842) (843) (844) (845) (846) (847) (848) (849) (850) (851) (852) (853) (854) (855) (856) (857) (858) (859) (860) (861) (862) (863) (864) (865) (866) (867) (868) (869) (870) (871) (872) (873) (874) (875) (876) (877) (878) (879) (880) (881) (882) (883) (884) (885) (886) (887) (888) (889) (890) (891) (892) (893) (894) (895) (896) (897) (898) (899) (900) (901) (902) (903) (904) (905) (906) (907) (908) (909) (910) (911) (912) (913) (914) (915) (916) (917) (918) (919) (920) (921) (922) (923) (924) (925) (926) (927) (928) (929) (930) (931) (932) (933) (934) (935) (936) (937) (938) (939) (940) (941) (942) (943) (944) (945) (946) (947) (948) (949) (950) (951) (952) (953) (954) (955) (956) (957) (958) (959) (960) (961) (962) (963) (964) (965) (966) (967) (968) (969) (970) (971) (972) (973) (974) (975) (976) (977) (978) (979) (980) (981) (982) (983) (984) (985) (986) (987) (988) (989) (990) (991) (992) (993) (994) (995) (996) (997) (998) (999) (1000)

zeitig festgestellt werden konnten (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37) (38) (39) (40) (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) (49) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (56) (57) (58) (59) (60) (61) (62) (63) (64) (65) (66) (67) (68) (69) (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80) (81) (82) (83) (84) (85) (86) (87) (88) (89) (90) (91) (92) (93) (94) (95) (96) (97) (98) (99) (100) (101) (102) (103) (104) (105) (106) (107) (108) (109) (110) (111) (112) (113) (114) (115) (116) (117) (118) (119) (120) (121) (122) (123) (124) (125) (126) (127) (128) (129) (130) (131) (132) (133) (134) (135) (136) (137) (138) (139) (140) (141) (142) (143) (144) (145) (146) (147) (148) (149) (150) (151) (152) (153) (154) (155) (156) (157) (158) (159) (160) (161) (162) (163) (164) (165) (166) (167) (168) (169) (170) (171) (172) (173) (174) (175) (176) (177) (178) (179) (180) (181) (182) (183) (184) (185) (186) (187) (188) (189) (190) (191) (192) (193) (194) (195) (196) (197) (198) (199) (200) (201) (202) (203) (204) (205) (206) (207) (208) (209) (210) (211) (212) (213) (214) (215) (216) (217) (218) (219) (220) (221) (222) (223) (224) (225) (226) (227) (228) (229) (230) (231) (232) (233) (234) (235) (236) (237) (238) (239) (240) (241) (242) (243) (244) (245) (246) (247) (248) (249) (250) (251) (252) (253) (254) (255) (256) (257) (258) (259) (260) (261) (262) (263) (264) (265) (266) (267) (268) (269) (270) (271) (272) (273) (274) (275) (276) (277) (278) (279) (280) (281) (282) (283) (284) (285) (286) (287) (288) (289) (290) (291) (292) (293) (294) (295) (296) (297) (298) (299) (300) (301) (302) (303) (304) (305) (306) (307) (308) (309) (310) (311) (312) (313) (314) (315) (316) (317) (318) (319) (320) (321) (322) (323) (324) (325) (326) (327) (328) (329) (330) (331) (332) (333) (334) (335) (336) (337) (338) (339) (340) (341) (342) (343) (344) (345) (

Außerdem konnte *in vivo* keine Hemmung des Insulinabbaus nachgewiesen werden (WILLIAMS TYBERGHEIN u. Mitarb.)

zu keiner additiven Wirkung auf den Blutzucker. Die feststellbaren metabolischen

traubensaure beim Meerschweinchen nicht signifikant (ANDREU KERN SOLING und CREUTZFELDT)

2/) Die Wirkung von Methylenblau auf die Blutzuckersenkung. An Meerschweinchen und Ratten kann der Blutzuckerabfall sowohl nach DBI als nach

raschen Ausscheidung von Methylenblau halt der protektive Effekt nicht länger als 2–4 Std. an. Glutathion hat keine Wirkung auf die Blutzuckersenkung (SOLING WERCHAU AHRENS und CREUTZFELDT)

3/) Indirekte Stoffwechselveränderungen durch Adrenalin ausschüttung. Es ist noch die Frage zu erörtern, inwieweit bereits beschriebene Stoffwechseleffekte durch die im Tierversuch stets von Guanidinderivaten hervorgerufene Adrenalin

Adrenalins für die Geschwindigkeit der initialen Glykogenolyse in der Leber wurde bereits eingegangen. Es ist bekannt, daß Adrenalin die von Insulin bewirkte Glucoseaufnahme des Diaphragma *in vitro* hemmt (GROEN u. Mitarb.). Ein Effekt des Adrenalins auf die durch DBI gesteigerte periphere Glucoseaufnahme fehlt oder tritt erst bei außerordentlich hohen Adrenalinkonzentrationen (0,1 mg %) in Erscheinung (BOLINGER MCKEE und DAVIS 1959). Durch Steigerung der DBI-Konzentration ist auch die mit sehr hohen Adrenalinkonzentrationen zu erzielende mäßige Hemmung der Glucoseaufnahme aufzuheben. Der Anteil des Adrenalins an den *in vivo* nach Guanidinderivaten zu beobachtenden Stoffwechselverände-

nennenswerter Beteiligung des Nebennierenmarkes nicht zu erwarten. Daß es sich beim Kaninchen anders verhält, geht aus den schon erwähnten Versuchen von HIRASAKO hervor. Beim Hund der rich DBI überhaupt keinen Blutzuckerabfall, sondern meist eine Steigerung zeigt, muß der dennoch nachweisbare starke Anstieg von Lactat und Pyruvat im Blut (SOLING und CREUTZFELDT) sogar zum größeren Teil auf einen Adrenalineffekt bezogen werden.

1) Stimulierung der Insulinsekretion. Auf Grund der neueren vorwiegend mit DBI durchgeführten in vitro-Untersuchungen wird heute bei der Erklärung der Blutzuckersenkung fast ausschließlich der Glykolyse steigernde Effekt der Guanidinderivate als Wirkungsprinzip erörtert. Es gibt aber Untersuchungen, die dafür sprechen, daß im Tierversuch durch Guanidinderivate auch eine Stimulierung der Insulinsekretion bewirkt wird oder zumindest bewirkt werden kann.

Bei der Besprechung des Guanidins ist bereits auf die Untersuchungen von CLARE (1923) hingewiesen worden, die eine durch Vagusreizung hervorgerufene Stimulation der Insulinsekretion sehr wahrscheinlich machten (vgl. S. 148). Für Synthalin A ist die gleiche Frage in sehr gründlichen Versuchen von ZWIZ und LA BARRE am Hund geprüft und positiv beantwortet worden.

Es kamen Synthalindosen zur Anwendung, die so niedrig lagen (1—2 mg/kg i.v.), daß sie nur am adrenaletomierten Hund zu einer meßbaren Blutzuckersenkung führten. In einer ersten Versuchsreihe wurde die große Pankreas-Kopfvene eines adrenaletomierten Spenderhundes jeweils mit der Vena jugularis eines zweiten adrenaletomierten Empfängerhundes verbunden. Die Verbindung blieb verschlossen, bis sich das Synthalin im Spenderhund verteilt hatte. Nach Öffnen der Verbindung zeigte sich in allen Experimenten bereits innerhalb der ersten 30—60 min ein hochgradiger Blutzuckerabfall beim Empfängerhund, während der Blutzucker des Spendertieres unverändert blieb. Bei Kontrollen (Hundepaare ohne Synthalin) blieb auch beim Empfängerhund ein Blutzuckerabfall aus. Wurde das gleiche Experiment durchgeführt, dem Spenderhund aber vor der Synthalingabe die V. v. vagi durchtrennt, so rief Synthalin keinen Effekt beim Empfängerhund hervor. In einer dritten Versuchsanordnung wurde der Kopf des Spenderhundes (A) in allen seinen Verbindungen so vom Rumpf getrennt, daß nur noch die V. v. vagi belassen wurden. Der so vom Rumpf getrennte Kopf wurde vom Rumpf eines dekapierten dritten Hundes (C) durchblutet. (Die Hunde A und C wurden künstlich beatmet.) Der adrenaletomierte Spenderhund A stand wie in den vorausgehenden Experimenten über die Pankreas-Kopfvene mit dem adrenaletomierten Empfängerhund B in Verbindung. Dem Hund C wurde Synthalin i.v. injiziert. Das Synthalin gelangte also mit dem Kreislauf der Hunde A und B überhaupt nicht in Berührung. Nach der Synthalinjektion kam es zu einem mäßigen Blutzuckerabfall bei Hund C. Der Abfall ist verständlich, da dekapierte Tiere durch Fehlen der hyperglykämischen Gegenregulation eher eine Blutzuckersenkung zeigen als intakte Tiere (KAWABATA und STORZEL). Hund A zeigte überhaupt keine Blutzuckerbeeinflussung. Hund B, der Empfängerhund, wies eine sehr ausgeprägte Blutzuckersenkung auf, die bei Kontrollversuchen (Hochsalinjektion) fehlte.

Diese Befunde sind gar nicht anders zu erklären, als daß es nach Synthalin über eine Vagusreizung zu einer vermehrten Insulinausschüttung aus dem Pankreas gekommen ist. Ein solcher Gedanke ist 1927 bereits von MÜLLER und REINWERTZ sowie von BERTRAM ausgesprochen worden. BERTRAM hatte sich dabei auf die Beobachtung gestützt, daß kleine Konzentrationen von parasympathicus-erregenden Drogen (z. B. Pilocarpin, Acetylcholin, Cholin, Physostigmin) blutzuckersenkend und erst in großen Dosen blutzuckersteigernd wirken. Beide Wirkungen können im Tierversuch durch Atropin aufgehoben werden (BERTRAM 1927).

Auch die Befunde von RALLI und TISER sprechen dafür, daß ein zur Insulinsekretion befähigter Pankreasrest an der Stoffwechselwirkung der Guanidinderivate beteiligt ist. Während bei total pankreatektomierten Hunden nach Glucosegabe durch Synthalin keine Blutzuckersenkung erzielt werden konnte, war eine solche Wirkung beim teilpankreatektomierten Hund festzustellen. Ein Absinken des durch Glykollgabe erhöhten Aminosäurestickstoffs im Blut war durch Synthalin beim teilpankreatektomierten, nicht aber beim totalpankreatektomierten Tier zu erreichen.

Die Untersuchungen von ZUNZ und LA BARRE lassen es zunächst möglich

zahlreichen Autoren für normale und alloxandibetische Kaninchen bestätigt werden (FODDEN FODDEN und READ v HOLT KRONER und KÜHNAU CREUTZFELDT und TECKLEVBORG) Auch beim Meerschweinchen führen Synthalin A (RÜGE 1954 CREUTZFELDT 1954 CREUTZFELDT und TECKLEVBORG KOPF und

BORG) Erst 1954 wurde dieser Befund durch v HOLT v HOLT KRONER und KÜHNAU v HOLT und FERNER sowie FERNER und RUNGE ursächlich für die blutzuckersenkende Eigenschaft des Synthalins verantwortlich gemacht Ein solcher Effekt sollte durch Ausfall oder Unterproduktion von Glucagon zustande kommen Diese Anschauung setzt voraus daß die normale Blutzuckerhöhe wesentlich vom Glucagon bestimmt wird wofür es keinen Anhalt gibt (s hierzu die Übersicht bei CREUTZFELDT 1957) Beim Hund dem nach Teilpankreatektomie lediglich der nur B Zellen enthaltende Duodenalschwanz des Pankreas belassen wird tritt kein Glucagonmangel-syndrom auf (BENCOSME) DAVIS sah beim Kaninchen nach Synthalin B das ebenfalls den Blutzucker senkt keine A Zellschaden FODDEN hatte bereits 1953 darauf hingewiesen daß Kobaltchlorid die A Zellen

direkte α cytotoxische Wirkung des Synthalins an DAVIS sowie CREUTZFELDT und TECKLENBORG deuten die Veränderungen als sekundäre Degeneration in folge Erschöpfung. Dabei ist es wenig wahrscheinlich, daß die übermäßige Glucagonproduktion im Gefolge der Hypoglykämie zustande kommt, weil dann eine Parallelität zwischen dem Ausmaß der Blutzuckersenkung und dem Grad der wäre. Sie müssen vielmehr als mehr oder weniger Zellen auf die Veränderungen des übrigen CREUTZFELDT und TECKLENBORG sowie

untersuchten die Wirkung von Synthalin A auf die Glucoseabsorption von alloxan diabetischen und pankreatektomierten Hunden. Während die Glucoseabsorption

normaler Ratten erkennen

3 Experimenteller Diabetes

a) Diabetes nach Pankreatektomie. Nach FRANK, NOTHMANN und WACHS (1926) senkt Synthalin auch beim pankreaslosen Hund den Blutzucker (10 mg/kg s. i. oder 20–30 mg/kg oral). Dieser Befund konnte zunächst von HEDOV und VERTZMANN, RATHER, KOUKILSKI und GILBERT sowie RALLI und TIBER nicht bestätigt werden. Auch MÜLLER und REINWEIN sahen am pankreaslosen Hund keine überzeugenden Blutzuckersenkungen durch Galegin. Wahrscheinlich er

suckergruppen haben aber keine Angaben und die Versuchsergebnisse sind
chronisch alloxandiatetischen Ratten dauernde Be
und oralen
Glucosetoleranz. Eine Abnahme der Glucosurie konnte mit Sicherheit auf eine
verzögerte Nahrungsaufnahme sowie eine Verkleinerung des Glomerulumfiltrates
beobachtet werden. FODDER beobachtete bei alloxandiatetischen Kaninchen
trat
Tiere

wiesen vor Synthalin keine Ketose auf andererseits führte Synthalin beim gesunden Tier zur völligen Glykogenverarmung ohne daß eine Ketose auftrat GODDEN vermutet daß der durch Synthalin bewirkte A Zellschaden die Metabolisierung der beim Diabetes vermehrt anfallenden Fettstoffwechselprodukte verhin- dert und so zur Ketose führt Wahrscheinlicher erscheint daß die Kombination von Synthalin bedingtem Leberschaden mit der direkt un/oder indirekt (über den Diabetes) durch Alloxan bedingten Leberstoffwechselstörung zum Zusammenbruch des Fettstoffwechsels führt Hinzu kommt die Hemmung der Glucoseoxydation in der Leber durch Synthalin SKILLMAN KROGER und HAMWI (1959b) fanden bei Kaninchen mit leichtem Alloxandiabetes nach DBI (100 mg pro Tier i v) eine leichte Erhöhung der Ketonämie von 7.3 mg % auf 13.7 mg %. Diese Erhöhung traf zeitlich zusammen mit dem Maximum der Blutzuckersenkung Der Befund in den Versuchen von GODDEN ist wesentlich stärker ausgeprägt weil mit verhältnismäßig hohen Dosen des im Tierversuch starker leber- toxischen Synthalin gearbeitet wurde Beide Untersuchungen lassen aber nicht bar werden daß im Tierversuch eine Blutzuckersenkung noch keineswegs mit

starken Einfluß (STAUB und KÜNG STAUB und JEZLER ÖSTERREICH und SNAPPER) Biguanide — soweit untersucht — hingegen nicht (HESSE und TAUB MANN) Nach Synthalin erholen sich phlorrhizindiabetische Hunde — selbst wenn sie sich bereits im Prakoma befinden — innerhalb von Stunden Dabei geht die Glukosurie zurück gleichzeitig aber auch die Lactacidurie und die Acetonurie Der Blutzucker — beim phlorrhizindiabetischen Hund meist im Bereich der Norm — nimmt nicht ab (ÖSTERREICH und SNAPPER STAUB und KÜNG) Das Synthalin scheint in diesem Falle auf die durch Phlorrhizin verursachte Nieren

Möglicherweise spielt auch die Dekamethylenkette des Synthalins eine Rolle Diese Vorstellung erfährt ihre Unterstützung durch die Tatsache daß langkettige Dicarbonsäuren ebenfalls die Glukosurie beim phlorrhizindiabetischen Tier ver- mindern können (BAER und BLUM) Beim Phlorrhizindiabetes des Hundes wird

Phlorrhizindiabetes nicht vor

III Untersuchungen am Menschen zum Wirkungsmechanismus

a) Glykolysetheorie

für das Zustandekommen der Blutzuckersenkung beim Menschen ab (STATS und I

Lactat und Pyruvat durch die Leber. Diese Befunde sprechen ebenfalls gegen das Vorliegen einer gesteigerten anaeroben Glykolyse in der Leber des Menschen nach DBI. BERINGER, HUPKA u. Mitarb. stellten außerdem in der Leber von DBI-behandelten Diabetikern (Therapiedauer 4 Monate) keine Verminderung des histochemisch dargestellten Glykogens fest, wie ihn die Tierversuche erkennen ließen, sondern eine verstärkte Glykogenreaktion. Dies war allerdings nicht so stark wie nach Tolbutamid. Kombination mit Insulin führte zu einer weiteren Leberglykogenzunahme (BERINGER und THALER). Im Muskel wurde nach DBI-Behandlung jedoch eine deutliche Glykogenabnahme beobachtet (BERINGER, HUPKA u. Mitarb.).

Nur wenige Untersuchungen liegen über die periphere Glucoseaufnahme nach DBI-Behandlung beim Menschen vor. Sie sind zudem uneinheitlich. BUTTERFIELD, FRY und HOLLIVO sahen eine Zunahme der peripheren Glucoseaufnahme nach DBI, aber nur in solchen Fällen, die auf eine Behandlung mit oralen Antidiabetica gut ansprachen. MADISON und UNGER (1960) finden keine Steigerung der Glucose

c) Andere endokrine Drüsen

Das im Tierversuch nach DBI zu beobachtende fehlende Ansprechen des Blutzuckers auf Glucagon wird beim Menschen vermißt. FAJANS, MOORHOUSE, DOORENBOS, LOUIS und CONN (1960) fanden bei Gesunden überhaupt keinen Unterschied zwischen Kontrollen und DBI-behandelten Versuchspersonen hinsichtlich der Ansprechbarkeit auf Glucagon. Bei Diabetikern war die Blutzuckersteigerung nach Glucagon unter DBI-Behandlung sogar eher etwas stärker als bei Diabetikern ohne DBI.

Untersuchungen der Nebennierenrindentätigkeit durch Bestimmung der Steroidausscheidung im Urin ergaben keinen Hinweis für eine Beeinflussung durch DBI. Dies wurde von BERGEN und NORTON für die 17-21 Dihydroxy-, 20 Keto-steroid-, von FAJANS, MOORHOUSE u. Mitarb. (1960) für die 17-Keto- und 17-Hydroxysteroid-gezeigt (vgl. auch BERGEN, HILTON und NORTON).

Über die Beeinflussung der Gluconeogenese beim Diabetiker nach DBI fehlen Untersuchungen weitgehend. TRANQUADA u. Mitarb. (1959b, 1960) fanden, daß DBI beim Diabetiker nicht zu einer Änderung der Harnstoffproduktion der Leber führt.

LAMBERT (1958) hat eine vorübergehende Verminderung der ^{125}I -Speicherung in der Schilddrüse während einer DBI-Behandlung beschrieben. Dieser Befund konnte von SKILLMAN, KRUGER und HAMWI (1959) nicht bestätigt werden.

d) Stimulation der Insulinssekretion

Bereits zu Beginn der Synthalinaera war das geringe Ansprechen juveniler Diabetiker auf Synthalin aufgefallen. Aus diesem Grunde war sowohl von MÜLLER und REINWEIN, als auch von BERTRAM (1928) vermutet worden, daß der blut-

versuche von CLARK
von Atropin auf den
bei 3 Patienten die

synthalinbedingte Blutzuckersenkung durch Atropin nicht allzu stark abgeschwächt wurde, kam es bei 2 Patienten mit ausgesprochenem Altersdiabetes nach

Atropin kaum noch zu einer feststellbaren Blutzuckersenkung durch Synthalin. Bei diesen Patienten führte Synthalin ohne Atropin zu deutlicher Senkung des Blutzuckers.

Die Untersuchungen von BERTRAM finden eine gewisse Parallele in einer neueren Arbeit von JORDAN in der über die blutzuckersenkende Eigenschaft eines Cholinesterasehemmstoffes (Neocserin) berichtet wird. Auch BUTTERFIELD, FRY und HOLLING vermuten, daß die Wirkung des DBI mindestens teilweise an die Anwesenheit von Insulin gebunden ist, weil eine Steigerung der peripheren Glucoseaufnahme nach DBI ebenso wie nach D 860 nur bei solchen Patienten festzustellen war, die auch eine ausreichende Beeinflussung des Blutzuckers zeigten. In ähnlicher Weise kann der Befund von BERGEN und NORTON bewertet werden, daß die nicht veresterten Fettsäuren im Blut beim Diabetiker nach DBI nur dann absanken, also wie nach Insulin reagierten (GORDON und CHERKES) wenn der Blutzucker gut auf DBI ansprach.

e) Schlußfolgerungen

Betrachtet man die bisher am Menschen mit Guanidinderivaten erhobenen

ohne weiteres auf den Mechanismus der Blutzuckersenkung beim Diabetiker geschlossen werden kann.

Die bisherigen Untersuchungen beim Menschen machen wenig wahrscheinlich, daß eine Steigerung der anaeroben Glykolyse der Hauptwirkungs-

le für den Mechanismus des anti-
erst diskutiert werden kann, wenn
el beim Menschen vorliegen.

D. Klinische Erfahrungen mit verschiedenen Guanidinderivaten

I. Synthalin

a) Dosierung

an bei dem täglich maximal 40 mg gegeben und nach jeweils 3 Tagen eine ein-
tägige Pause eingelegt wurde. Die Frankischen Dosierungsvorschläge sind aber
von den meisten Untersuchern später als zu hoch abgelehnt worden. UMBER
wandte eine individuelle Dosierung an, wobei — mit oder ohne Insulin — nur an
jedem 2. Tag Synthalin gegeben wurde. Die Tagesdosis lag zwischen 10 und
80 mg/Tag. Tagesdosen über 50 mg wurden aber nur ausnahmsweise gegeben.
EISENBERG gab maximal 3 mal 10 mg pro Tag mit einer eintägigen Pause nach 3 Tagen
sowie einer 1–2 Wochen langen Pause nach 4–6 Behandlungswochen. Noch vor-
sichtiger wurde Synthalin von ADAM angewendet, der nur insgesamt 10 mg täglich
in mehreren (bis zu 6) Einzeldosen verabreichte. BERTRAM (1928) vermisse bei
einer Dosierung von 12 mg pro Tag einen ausreichenden Synthalineffekt. Er sah
bei einer Dosierung von etwa 20 mg pro Tag noch die besten Resultate. JACONI
und BÄTTL, die für eine individuelle Dosierung pladierten, betonten die Wichtig-
keit eines langjähigen Pankreaslebens, um bei nicht zu starken Unverträglichkeits-
erscheinungen einen ausreichenden Blutspiegel zu erreichen.

Die Vorstellung, im Synthalin einen insulinähnlichen Stoff vor sich zu haben,
wurde von KATZ (1928) bezweifelt. Er wog dem Synthalin ein bestimmtes Insulinäquivalent
zu und fand, daß 1 mg Synthalin etwa einer Einheit Insulin entsprechen.
Die Wirkung beider Substanzen auf die Glucosurie des
Menschen hat gezeigt, daß sich die Vorstellung
von der Wirksamkeit des Synthalins nicht aufrechterhalten läßt
und gänzlich unbrauchbar bei solchen Patien-
ten hingegen überhaupt nicht ansprechen.

Stoffwechsel durch Synthalin

Hyperglykämie

Bei dem Diabetiker steht die Vermun-
dung im Vordergrund und KATZ und KLOFFER berichten
über eine Harnzucker-Ausscheidung bis zu 50 g/Tag
bei einer Nahrungszufuhr von 30 g pro Tag.
Der Patient tritt demgegenüber zurück. Von
dem wird festgestellt, daß Synthalin zu
einer Erniedrigung des Blutzuckers
führt (KATZ und BÄTTL). Dieser Befund
wird durch Untersuchungen am phlorrhizin-
induzierten Diabetes bestätigt, die eine
Verminderung

Atropin kaum noch zu einer feststellbaren Blutzuckersenkung durch Synthalin. Bei diesen Patienten führte Synthalin ohne Atropin zu deutlicher Senkung des Blutzuckers.

Die Untersuchungen von BERTRAM finden eine gewisse Parallele in einer neueren Arbeit von JORDAN in der über die blutzuckersenkende Eigenschaft eines Cholinesterasehemmstoffes (Neostigmin) berichtet wird. Auch BUTTERFIELD, FRI und HOLLING vermuten, daß die Wirkung des DBI mindestens teilweise an die Anwesenheit von Insulin gebunden ist, weil eine Steigerung der peripheren Glucoseaufnahme nach DBI ebenso wie nach D 860 nur bei solchen Patienten festzustellen war, die auch eine ausreichende Beeinflussung des Blutzuckers zeigten. In ähnlicher Weise kann der Befund von BERGEN und NORTON bewertet werden, daß die nicht veresterten Fettsäuren im Blut beim Diabetiker nach DBI nur dann absanken, also wie nach Insulin reagierten (GORDON und CHERKES), wenn der Blutzucker gut auf DBI ansprach.

e) Schlußfolgerungen

Betrachtet man die bisher am Menschen mit Guanidinderivaten erhobenen

ohne weiteres auf den Mechanismus der Blutzuckersenkung beim Diabetiker geschlossen werden kann.

Die bisherigen Untersuchungen beim Menschen machen es wenig wahrscheinlich, daß eine Steigerung der anaeroben Glykolyse der Hauptwirkung

Blutzuckersenkung beim normalen Menschen und mit zunehmender Schwere des Diabetes einen immer schwächeren Effekt, während bei den Guanidinderivaten überhaupt nur beim Diabetiker, nicht jedoch beim Gesunden Wirkungen auf den Blutzucker zu beobachten sind.

Im Gegensatz zu jeder Stelle betont, daß die Relevanz aller bisher in es anti
1 wenn
1

B Klinische Erfahrungen mit verschiedenen Guanidinderivaten

I Synthalin

a) Dosierung

Von FRANK, NOTTMANN und WAGNER (1956) wurde anfangs beim Erwach-
" auf 2 Einzeldosen mit einer ein
ab FRANK ein Dosierungsschema

an, bei dem täglich maximal 40 mg gegeben und nach jeweils 3 Tagen eine ein-
tagige Pause eingelegt wurde. Die Frankschen Dosierungsvorschläge sind aber
von den meisten Untersuchern später als zu hoch abgelehnt worden. UMBER
— mit oder ohne Insulin — nur an
Tagesdosis lag zwischen 10 und
aber nur ausnahmsweise gegeben

einer Dosierung von 12 mg pro Tag einen ausreichenden Synthaleffekt. Er sah
bei einer Dosierung von etwa 20 mg pro Tag noch die besten Resultate. JACOBI
und BRÜLL, die für eine individuelle Dosierung pladierten, betonten die Wichtig-

Sie ist von Fall zu Fall verschieden und gänzlich unbrauchbar bei solchen Patien-
ten, die auf Insulin gut, auf Synthalin hingegen überhaupt nicht ansprechen.

b) Die Beeinflussung der diabetischen Stoffwechsellaage durch Synthalin

1 Glucosurie und Hyperglykämie

Von allen Wirkungen auf den Stoffwechsel des Diabetikers steht die Vermin-
derung der Glucosurie im Vordergrund. FRANK, NOTHMAN und WAGNER berich-

zusammen mit den Ergebnissen der Synthalinuntersuchungen am phlorrhizin-
diabetischen Hund (s. S. 175) sprechen für eine Erhöhung der Nierenschwelle für
Glucose durch Synthalin als Teilursache der Glucosurieverminderung.

2 Ketoacidose

VON FRANK, NOTHMAN u.
die insulinähnlichen Eigenschaft
Ketose und der Acidose des D
sowie der Ausscheidung von β -Oxybuttersäure und Acetessigsäure ist von meh-
reren klinischen Untersuchern bestätigt worden (UMBER, MORAWITZ, STRAUSS).
Eine solche Besserung der Ketose konnte aber immer nur bei relativ leichtem
Diabetes erreicht werden. BERTRAM (1928) vermutete sie sogar in solchen Fällen. Bei
Vorliegen eines mittelschweren bis schweren Diabetes mit mehr oder weniger aus-
geprägter Ketose und Acidose wurde von den meisten klinischen Untersuchern
eine Verschlechterung der Stoffwechsellaage nach Synthalin beobachtet. BERTRAM
(1928) fand nach Synthalinbehandlung von mittelschweren juvenilen Diabetikern

stets eine Verschlechterung der Stoffwechsellaage die auch nach Absetzen des Synthalins und Wiederaufnahme der Insulintherapie noch längere Zeit anhalten konnte. Nach BERTRAM (1928) kann sogar durch Synthalin der mittelschwere Diabetes in einen schweren Diabetes übergeführt werden. Desgleichen fand KLEBERG nach Abbruch einer Synthalintherapie wegen Dekompensation der

höheren

wieder

ch Syn

thalin auch dann fest wenn Glucosurie und Blutzucker gebessert oder normalisiert waren (HIRSCH MAMROTH und PERLMANN MORAWITZ JANSEN und BAUR JACOBI und BRÜLL). Auch wenn das Insulin langsam durch Synthalin ersetzt wurde kam es nach einiger Zeit bisweilen zum Bild einer Ketose obwohl die Stoffwechsellaage — gemessen an der Glucosurie — zunächst normalisiert erschien (JANSEN und BAUR).

e) Indikationsbereich

FRANK NOTHMANN und WAGNER (1926) sahen zunächst nur beim Vorliegen eines diabetischen Prakoma bzw. Koma eine Kontraindikation der Synthalintherapie. Eine Zuordnung der Synthalintherapie zu bestimmten Formen fehlte nicht zuletzt deshalb weil sich der Begriff schwerer und leichter Diabetes vorwiegend an der Größe des Insulinbedarfes weniger aber an der Gesamtheit der Stoffwechselveränderungen orientierte. Die klinischen Erfahrungen haben

Synthalin zeigt daß die Dauer des Bestehens der diabetischen Stoffwechselstörung für den Erfolg der Synthalintherapie nebensächlich ist. Grundsätzlich hing der Behandlungserfolg natürlich von der Fähigkeit des einzelnen Diabetikers zur Tolerierung einer bestimmten Synthalindosis ab. Damit waren einer mit

(BERTRAM 1928) Insulin zusammen gegeben werden (UMBER). In Kombination mit Insulin konnte durch Synthalin die Höhe der notwendigen Insulindosis häufig eingeschränkt werden. UMBER ging dabei so vor daß er bei einer Gabe von 25 mg Synthalin an jedem 2. Tag die Insulinmenge langsam abbaute (maximal um 4 E pro Tag). Auf diese Weise ließen sich bis zu 50 E Insulin einsparen. Die insulinsparende Wirkung wurde in erster Linie an der Höhe des Blutzuckers und der Größe der

Wahrheit ist, lediglich aus Gründen der Insulinsparnis umstritten blieb, erwies sich in einigen

Fallen die Kombination insofern als sinnvoll ab sie mehr zu leisten im Stande war als jedes der beiden Therapeutica für sich alleine. Dieses traf besonders für den instabilen juvenilen Diabetiker zu der zwischen Acidose und Hypoglykämie schwankt. Bei diesen heute als brittle diabetics bezeichneten Fällen wurde unter Synthalin eine gewisse Stabilisierung der Stoffwechselsituation erreicht.

Die Kombination von Synthalin mit Insulin hat sich ausserdem als wirksam erwiesen bei Fällen mit primärer oder sekundärer *Insulinresistenz* (FRANK NOTHMAN und WAGNER 1966 UMBER NISSEL und WIESEN).

suchungen BERTRAM (1928a u. b)

d) Toxische Wirkungen des Synthalins beim Menschen

1 Akute toxische Erscheinungen

a) Symptomatik Hypoglykämien nach alleiniger Synthalintherapie wurden nicht beobachtet.

u
l
v
L
A
u
L

FRANK NOTHMAN und WAGNER (1966a) haben bereits bei der ersten Beschreibung dieser Symptome auf die Ähnlichkeit mit den bei Katzen nach Guanidinvergiftung anzutreffenden Erscheinungen (FRANK STERN und NOTHMAN) hingewiesen und weniger einen lokalen als einen zentralen Auslösemechanismus angenommen. Hierauf deutete bereits das Auftreten der Symptome bei Katzen auch nach parenteraler Guanidinapplikation hin. Im gleichen Sinne spricht auch das Auftreten von Nebenerscheinungen die nicht den Magen-Darm-Trakt direkt betreffen wie z. B. Schweißausbruch, Kopfschmerzen und funktionelle Herzbeschwerden (UMBER). Die Beobachtung, daß synthalinbehandelte Patienten

noch zu besprechende Leberschädigung nach chronischer Synthalinverabreichung (s. S. 182f). Die in jüngerer Zeit mit den Biguaniden gemachten Erfahrungen

Unter
sich für
die Synthesinbehandlung sehr verschieden war. So sahen PRIESEL und WAGNER bei allen ihren Fällen (Kinder) Unverträglichkeitserscheinungen. MORAWITZ sowie JANSEY und BAUR beobachteten ebenfalls bei den meisten Patienten toxische Nebenerscheinungen. JACORI und BRULL sahen solche Symptome nur bei etwa einem Drittel der Patienten.

Synthalinbehandlung hat (in Erscheinungen bei 49% alle

Beseitigung aller Symptome

behandlung durch Gaben von Calciumsalzen zu begegnen versucht. Der Erfolg war wechselnd und ließ keine sicheren Schlüsse zu. STRAUSS berichtet dagegen über gesteigerte Synthesenverträglichkeit nach Gaben von Calciumcarbonat bei

träglichkeitserscheinungen in den meisten Fällen gebessert sein, sondern es konnte häufig auch die Synthalindosis erhöht werden. Auch andere Cholate (Degalol, Cholaetol) wurden empfohlen (ADLER, MORAWITZ). Der Erfolg der Cholatbehandlung blieb aber auf den Patientenkreis derjenigen Autoren beschränkt, die sie eingeführt hatten (ADLER, MORAWITZ). Andere Untersucher (UMBER) sahen von ihr keinen Erfolg.

2 Toxische Erscheinungen bei langdauernder Synthalinbehandlung

Ausgedehnte klinische Untersuchungen über die Toxizität einer Substanz, wie sie heute routinemäßig bei der Neueinführung von Präparaten in die Therapie durchgeführt werden (rotes und weißes Blutbild, Leber- und Nierenfunktions-

wurde (STAUB UND GEMISCHT)

der Leber nicht auszuschließen war FRANK selbst mußte 2 Fälle von Ikterus mit

bei der aber mit großer Wahrscheinlichkeit schon vorher ein Leberschaden bestanden hatte Ein Fall von leichtem Ikterus nach Synthalin bei einem vorher lebergesunden Patienten wurde von JACOB und BRILL mitgeteilt Auf weitere Mitteilung über das Auftreten von Leberfunktionsstörungen und Ikterus die nur in Form von Diskussionsbemerkungen gemacht worden sind weist BERTRAM (1928a) hin Auch Leberbeschwerden ohne Auftreten eines Ikterus nach Synthalin sind beobachtet worden (BERTRAM 1928a) Im Gegensatz zu den mitgeteilten Befunden sah DAVID bei einem juvenilen Diabetiker bei dem die Synthalintherapie während einer Hepatitis aufgenommen worden war keine Verzögerung in der völligen Ausheilung der Erkrankung

Die Befunde einer lebertoxischen Synthalinwirkung beim Menschen scheinen eine starke Unterstützung zu erfahren durch die bereits besprochenen Tierexperimente in denen histologisch einwandfreie Leberschaden nach Synthalin A und B nachgewiesen werden konnten (vgl S 158f) Angesichts der im Tierversuch angewendeten wesentlich höheren Dosen dürfen die Tierexperimente aber nur mit

(vgl hierzu die Übersicht von CREUTZFELDT 1959 d)

f) Nierenschäden. Im Tierversuch führte Synthalin unter den Bedingungen, die einen Leberschaden verursachen, auch zu Nierenschäden

ausgesprochene Oligurie nach Synthalin beobachtet. In einem von STRAUSS beschriebenen Fall kam es dabei zu deutlichen Lid- und Knochelödemen.

Die genannten Ikterusfälle zusammen mit den häufigen Unverträglichkeitserscheinungen und dem beschränkten Anwendungsbereich haben dazu geführt, daß die Synthalinbehandlung des Diabetes nicht mehr befürwortet, teilweise sogar strikt abgelehnt wurde (BERTRAM 1928, 1934, MAIER WEINERTSGRUN 1937). Die Herstellung und der Verkauf gingen freilich bis zum Jahre 1945 in Deutschland weiter und wurden nur aus äußeren Gründen gänzlich eingestellt.

II. Galegin

ausscheidung zu beseitigen bzw. bis zu 30 E Insulin zu ersetzen (REINWEIN). Mitteilungen über die chronische Toxizität des Galegin bei Tier und Mensch fehlen völlig.

III. Biguanide

Mit dem Verlassen der Synthalintherapie waren zugleich auch die bei der

Synthalin und den Biguaniden besteht

a) Die Wirksamkeit der Biguanide auf den Blutzucker des gesunden Menschen

b) Ergebnisse der Biguanidtherapie des Diabetes mellitus

hat diese Vorstellung. Behandlung, zumindest mit Biguaniden allein, muß der Patient in ähnlicher Weise bestimmte Voraussetzungen mitbringen, wie wir es von der Therapie mit Sulfonylharnstoffen her kennen.

2. Einflüsse auf die Einstellung des Diabetes auf eine dauerhafte Diät

Ernährung. Untersuchungen bezüglich Patienten, die sich durch die Dauer der Diabeteserkrankung in abnormale oder normale Blutzuckerwerte einstellen, haben HALL (1939) und HALL (1939) sowie A. M. HALL (21 Patienten), V. L. HALL u. M. HALL, SCHILLING (21 Patienten) im Experiment.

Insulin war Teil der Behandlung. Insulinmenge war 170 bis 200 Einheiten pro Tag. Die Therapie war konstant. Die Dauer der Erkrankung war bei 20–30 J. Die Feststellung, dass es eine Abhängigkeit zwischen der Dauer der Erkrankung und der Einstellung des Diabetes auf eine dauerhafte Diät gibt, ist von HALL und BRADLEY (173 Patienten), GORDON u. MITCHELL (51 Patienten), SCHILLING, KROGER und HALL (20 Patienten), MCKENDRY, KRAWITZ und RADO (59 Patienten), SCHILLING (40 Patienten), AZERAD und LUBETZKI (11 Patienten) bestätigt.

Dauer des Diabetes. Nach HALL und BRADLEY ist die DBI Behandlung um so aussichtsreicher, je kürzer der Diabetes besteht. Die gleiche Feststellung ist von SCHILLING, KROGER und HALL (1939) für die DBI von AZERAD und LUBETZKI für das N_2N , Dimethylbiguanid getroffen worden. SCHILLING (1939a) mißt die Dauer des Diabetes keinen wesentlichen Einfluß, gibt aber an, daß Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer meist besser reagieren.

Im Gegensatz zu diesen Befunden stehen GORDON und MITCHELL sowie HALL, AZERAD, KLEEMAN und BROWN (1939a) keine Abhängigkeit von der Dauer des Diabetes.

Manifestationsalter des Diabetes. Die Wirksamkeit der Biguanidtherapie ist um so größer, je höher das Alter zur Zeit der Diabetesmanifestation war. Diese Beziehung ist zuerst von HALL und BRADLEY auf Grund größter klinischer Erfahrung (173 Patienten) festgestellt und inzwischen mehrfach bestätigt worden.

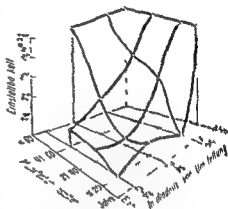


Abb. 2. Einflüsse auf die Einstellung des Diabetes auf eine dauerhafte Diät. Die DBI (in %) in Abhängigkeit von der Dauer des Diabetes (in Jahren) und dem Manifestationsalter (in Jahren) nach H. A. HALL (1939a).

Die DBI (in %) in Abhängigkeit von der Dauer des Diabetes (in Jahren) und dem Manifestationsalter (in Jahren) nach H. A. HALL (1939a).

Nach H. A. HALL (1939a) wurde von all diesen Autoren nur das aktuelle Alter berücksichtigt, in das ja sowohl die Dauer des Diabetes als auch das Manifestationsalter eingeht.

ausgesprochene Oligurie nach Synthalin beobachtet. In einem von STRAUSS beschriebenen Fall kam es dabei zu deutlichen Ld- und Knochelödemen.

Die genannten Ikterusfälle zusammen mit den häufigen Unverträglichkeitserscheinungen und dem beschränkten Anwendungsbereich haben dazu geführt, daß die Synthalinbehandlung des Diabetes nicht mehr befürwortet, teilweise sogar strikt abgelehnt wurde (BERTRAM 1928, 1934, MAIER WEINERTSORÜN 1937). Die Herstellung und der Verkauf gingen freilich bis zum Jahre 1945 in Deutschland weiter und wurden nur aus äußeren Gründen ganzlich eingestellt.

II. Galegin

Von

III. Biguanide

Mit dem Verlassen der Synthalintherapie waren zugleich auch die bei der

a) Die Wirksamkeit der Biguanide auf den Blutzucker des gesunden Menschen

Zu dieser Frage liegen nur wenige Untersuchungen vor. Aus ihnen ist zu ent-

senkung mit einem ...

b) Ergebnisse der Biguanidtherapie des Diabetes mellitus

So wenig im allgemeinen die früheren klinischen Erfahrungen mit dem Synthalin zum Vergleich mit der Wirksamkeit der Biguanide herangezogen wurden, so

1 Untersuchungen zur Einstellbarkeit des Diabetes auf eine alleinige Biguanidtherapie

Körpergewicht Übergewichtige fettleibige Patienten sprechen deutlich besser auf die Biguanidtherapie an als normal oder untergewichtige (SKILLMAN KRUGER und HAMWI 1959 LISBOA u Mitarb (21 Patienten) MCKENDRY u Mitarb SCHILLING AZERAD und LUBETZKI)

Insulindosis Je größer die notwendige Insulindosis war um so seltener ist eine Therapie mit Biguaniden erfolgreich. Die durchschnittliche Grenzdosis liegt bei 20–30 E. Diese Feststellung machten alle Kliniker, die eine solche Beziehung untersucht haben (KRALL und BRADLEY (173 Patienten) ODELL u Mitarb (31 Patienten) SKILLMAN KRUGER und HAMWI (20 Patienten) MCKENDRY KUWAYTI und RADO (38 Patienten) SCHILLING (60 Patienten) AZERAD und LUBETZKI (118 Patienten)).

Dauer des Diabetes Nach KRALL und BRADLEY ist die DBI Behandlung um so aussichtsreicher je kürzer der Diabetes besteht. Die gleiche Feststellung ist von SKILLMAN KRUGER und HAMWI (1959) für das DBI von AZERAD und LUBETZKI für das N_1,N_1 -Dimethylbiguanid getroffen worden. SCHILLING (1959a) mißt der Dauer des Diabetes keinen wesentlichen Einfluß, bei gibt aber an, daß Patienten mit kürzerer Erkrankungs-dauer meist besser reagieren.

Im Gegensatz zu diesen Befunden sehen ODELL und Mitarb sowie TRAYQUADA KLEEMAN und BROWN (1959a) keine Abhängigkeit von der Dauer des Diabetes.

Manifestationsalter des Diabetes Die Wirksamkeit der Biguanidtherapie ist um so größer, je höher das Alter zur Zeit der Diabetesmanifestation war. Diese Beziehung ist zuerst von KRALL und BRADLEY auf Grund größerer klinischer Erfahrung (173 Patienten) festgestellt und inzwischen mehrfach bestätigt worden (LISBOA u Mitarb MCKENDRY KUWAYTI und RADO SCHILLING R S WALKER). POMFRANCE und GADER lehnen das Vorhandensein einer solchen Beziehung ab. Mißt man aber die von ihnen mitgeteilten Befunde mit den gleichen Kriterien wie sie von KRALL und BRADLEY sowie SCHILLING angewandt wurden, so ergibt sich ebenfalls eine gewisse Abhängigkeit vom Manifestationsalter. POMFRANCE und GADER konnten von 81 Patienten, deren Diabetes nach dem 30. Lebensjahr begann, 39 auf DBI alleine umstellen und bei 6 Fällen die Insulindosis um 50% oder mehr senken. Von 17 frühen jugendlichen Diabetikern war dagegen nicht einer auf DBI allein umzustellen, während 10 ihre Insulindosis um 50% oder mehr herabsetzen konnten. Aber auch AZERAD und LUBETZKI stellten bei 118 mit N_1,N_1 -Dimethylbiguanid behandelten Patienten keine Beziehung zum Alter fest. ODELL u Mitarb sowie SKILLMAN KRUGER und HAMWI machen die gleiche Angabe für DBI. Leider wurde von all diesen Autoren nur das aktuelle Alter berücksichtigt, in das ja sowohl die Dauer des Diabetes als auch das Manifestationsalter eingeht.

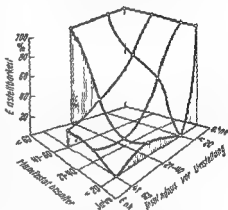


Abb 2 Einstellbarkeit von Diabetikern auf eine Therapie mit DBI (a %) im Beziehung zum Manifestationsalter der Zuckerkrankheit (b in Jahren) und zum Insulinbedarf (c in Einheiten) nach SCHILLING (1959a)

Trotz dieser Tatsachen —

Einstellb

der S

eind

sche

feste

Verz

sprei

ten (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100)

2 Wirksamkeit bei verschiedenen Formen des Diabetes

Die Beurteilung der Wirksamkeit wird sehr unterschiedlich vorgenommen. Während POMERANZE (POMERANZE, FUJII und MOURATOFF, POMERANZE, POMERANZE und GADEK) sowohl jede Blutzuckererniedrigung nach DBI als auch jede Insulineinsparung bereits als Behandlungserfolg wertet, gelten z. B. für SCHILLING nur solche Patienten als Biguaniderfolge, die sich völlig auf Biguanidbehandlung umstellen lassen. Grundsätzlich sollte man beide Kriterien berücksichtigen, wobei die Insulineinsparung durch Biguanide nur dann als Behandlungserfolg zu werten ist, wenn der Insulinbedarf vorher abnorm hoch war oder die Stoffwechsellaage gleichzeitig eine Verbesserung erfuhr (s. unten).

a) Stabiler Diabetes des Erwachsenen. Der stabile Altersdiabetiker ohne

POMERANZE und GADEK (DEUIL, STERNE) Die notwendigen Biguaniddosen sind meist

Insulindosen über 40 E vollständig durch Biguanide ersetzen (SCHILLING). SKILLMAN, KRUGER und HAMWI (1939) sahen nie einen Erfolg, wenn der Insulinbedarf vor der DBI-Behandlung 26 E überstieg. Bei Patienten, die ganz auf Biguanid

zuckerwerte fehlten

Insgesamt entspricht in dieser Gruppe der therapeutische Effekt dem der Sulfonharnstoffe, worauf wiederholt hingewiesen worden ist (KRALL und BRADLEY, R. S. WALKER, SCHILLING, DORSON, DEUIL). Biguanide sind aber oft auch in Fällen von primärem oder sekundärem Sulfonharnstoffversagen wirksam. SCHILLING

mehr auf Sulfonylharnstoffe ansprechenden Diabetikern 34 mit DBI bzw. DBB allein einstellen (s. auch KRALL und BRADLEY)

β) Leichter juveniler Diabetes. Die Erfolge einer Biguanidtherapie in dieser ohnehin recht kleinen Gruppe sind nicht so groß wie beim stabilen Diabetes des Erwachsenen. Immerhin gelingt es auch hier manchmal Patienten ganz auf Biguanide umzustellen (POMERANZE, POMERANZE und GADEK, KRALL und BRADLEY, SCHILLING, R. S. WALKER). Es handelt sich dabei aber so gut wie immer

nicht als therapeutisch gewertet werden dürfen (s. auch KRALL und BRADLEY). Bei WHITE und KRALL befanden sich z. B. von 39 DBI behandelten Kindern 20 (= 51%) in der Remissionsphase ihres Diabetes. Nur diese Kinder konnten allein mit DBI kontrolliert werden. Bei den anderen 18 Kindern handelte es sich um insulinbedürftige labile Diabetiker.

γ) Insulinmangeldiabetes des Jugendlichen und Erwachsenen. In Fällen von Insulinmangeldiabetes ist grundsätzlich eine Umstellung auf eine alleinige Biguanidtherapie nicht möglich. Hingegen ist in vielen Fällen bei gleichzeitiger Behandlung mit Insulin und Biguaniden Insulin einzusparen. Vor allem bei den mittelschweren Formen kann die Insulinmenge oft um mehr als 50% reduziert werden (POMERANZE, POMERANZE und GADEK, KRALL und BRADLEY, MEYER und SEITZ 1958a, OTTO, SEYDL und SCHILLING, SCHILLING, AZERAD und LU).

den Erfahrungen der meisten anderen Autoren. Diabetikern, die bei Beginn der Biguanidbehandlung eine Ketose aufweisen oder eine Koma-Anamnese haben, sind gegenüber der alleinigen Biguanidtherapie praktisch resistent. gleichgültig, ob es sich um jugendliche oder ältere Diabetiker handelt (SKELMAN u. Mitarb.). Wird in diesen Fällen das Insulin unter gleichzeitiger Gabe von Biguaniden abgebaut, so kommt es bei Unterschreiten einer gewissen Grenze zum Auftreten oder zur Verringerung der Blutzuckerwerte.

oft niedriger als die beim gleichen Patienten zur Blutzuckersenkung benötigten. Die bessere Kontrollierbarkeit von labilen Diabetesfällen wird von zahlreichen Autoren angegeben (KRALL und CAMERINI DAVALOS, WILLIAMS, TANNER und ODELL, KRALL und BRADLEY, MEHNERT und SEITZ, OTTO 1958, R. S. WALKER, MCKENDRY u. Mitarb., KLEEFIELD, PEARLMAN PERKIN, KRALL, WHITE und BRADLEY, WHITE und KRALL, SCHILLING, STERNE, DEUIL). Der Wert der Behandlung des labilen Diabetes mit Biguaniden liegt also nicht in der Insulin-

MAN und BROWN 1959a) handelt es sich nämlich um Ausnahmen, denen keine

Rückgang der Glucosurie und Acetonurie ohne sichere Beeinflussung des Blutzuckers. Im Insulinauslaßversuch bei einem anderen pankreatektomierten Diabetiker unterschied sich der Blutzucker Verlauf unter DBI (100–250 mg) nur wenig gegenüber dem Verlauf ohne DBI. Die Glucosurie war jedoch unter DBI

pankreatektomierten Patienten die Insulindosis nicht herabsetzen trotz täglicher Behandlung mit 225 mg DBI über eine Woche. TRANQUADA, KLEEMAN u. Mitarb. (1959) berichten, daß bei einem pankreatektomierten Diabetiker die Insulindosis von 100 auf 40 E senken. Nähere Angaben fehlen. Von MCKENDRY u. Mitarb. (1959) wurde ein Fall von Tolbutamid resistentem Broncediabetes berichtet. Bei einem Broncediabetiker nach Zugabe von DBI die Insulindosis von 90 auf 40 E senken. Nähere Angaben fehlen. Von MCKENDRY u. Mitarb. (1959) wurde ein Fall von Tolbutamid resistentem Broncediabetes berichtet.

speziell bei den pankreaslosen Diabetikern nichts Sicheres zu entnehmen ist. Die wenigen bisher vorliegenden Untersuchungen an pankreatektomierten Patienten lassen vorläufig nur folgenden Schluß zu: DBI bewirkt keinen dem Insulin vergleichbaren Effekt auf den Stoffwechsel. Die durch Insulinmangel hervorgerufene Stoffwechselstörung wird durch DBI höchstens verzögert, nicht verhindert.

Broncediabetes. BERINGER konnte bei einem Broncediabetiker nach Zugabe von DBI die Insulindosis von 90 auf 40 E senken. Nähere Angaben fehlen. Von MCKENDRY u. Mitarb. (1959) wurde ein Fall von Tolbutamid resistentem Broncediabetes berichtet.

ines 39-jährigen Diabetikers mit seit 10 Jahren bestehender Akromegalie und leichtzeitiger Insulinresistenz erwiesen sich Biguanide als sehr wirksam. Der Patient, der zuvor 600 E Insulin pro Tag benötigte, konnte über Zwischen (IABG) (4×200 mg pro Tag) tag) auf alleinige Therapie mit Glucosurie, die anfangs 300 g pro Tag betrug, verschwand

Zustand nach Hypophysektomie beim juvenilen Diabetes SKILLMAN KRUGER und HAMWI (1950-1960) haben versucht, einen Diabetiker, der wegen schwerer progressiver Retinitis proliferans hypophysektomiert worden war auf DBI umzustellen. Obwohl der Insulinbedarf durch die Hypophysektomie von 80 auf 14 E gefallen war, konnten durch DBI nicht einmal 4 E eingespart werden.

Über Behandlungsergebnisse beim *Cushing Syndrom* und bei *Hyperthyreosen* liegen keine Berichte vor. Beim *Steroiddiabetes* sah STERN eine gute Lücke mit N_1, N_1 Dimethylbiguanid.

3 Stoffwechselbeobachtungen bei biguanidbehandelten Diabetikern

a) *Blutzucker Tagesprofil, Glucosetoleranz, Insulin- und Glucagonbelastung, Blutzucker Tagesprofil* Von SCHILLING wurde die Beeinflussung des Blutzucker tagesprofilen (9 Blutzuckerwerte in 24 Std.) durch DBI untersucht. Die Blut

ganz auf DBI umgestellt werden konnten wurde der Verlauf des Tagesprofils

Glucosetoleranztest Bei 5 Patienten fanden FAJANS, MOORHOUSE u. Mitarb.

POVERANZE, FUJII und MOURATOFF sahen bei einem Fall von leichtem Diabetes

DBI erkennen

Insulintoleranztest Die 1 v Insulinbelastung (0,05 E/kg) bei 2 Diabetikern ergab mit und ohne DBI den gleichen Blutzuckerverlauf (FAJANS, MOORHOUSE u Mitarb 1960) SCHILLING untersuchte bei 13 Patienten vergleichend den Einfluß einer 1 v Insulinbelastung (8 E) unter Insulin, Tolbutamid, Diät und DBI-Behandlung. Die maximale Blutzuckersenkung war zeitlich und in ihrem Ausmaß unter den verschiedenen Bedingungen gleich.

Nach diesen Befunden würde die Empfindlichkeit gegenüber exogenem Insulin durch DBI nicht gesteigert. Die klinische Beobachtung spricht aber dafür, daß es in einzelnen Fällen doch zu einer gesteigerten Insulinempfindlichkeit unter DBI-Behandlung kommt (KRALL und BRADLEY).

Glucagontest Nach 1 v Injektion von 1 mg Glucagon vor und nach DBI-Behandlung sahen FAJANS, MOORHOUSE u Mitarb (1960) in 2 Fällen von stabilem Diabetes bei einem Patienten keinerlei Veränderungen, beim anderen eine leichte Verstärkung der hypoglykämischen Reaktion durch DBI.

(S. 187f)

Wenn auch die Genese der diabetischen Ketose nicht in allen Einzelheiten

Biguanide konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Die experimentellen Befunde (vgl. S. 165ff) sprechen im Gegenteil eher für eine Verminderung der Glucose oxydation und eine Steigerung der anaeroben Glykolyse unter direkter Biguanidwirkung. Es bliebe lediglich die Möglichkeit einer indirekten Biguanidwirkung durch gesteigerte Insulinmobilisierung, die unsicher ist und beim Übergang zur diabetischen Ketose nicht in Frage kommt. Somit ist schon aus diesen Gründen die Ansicht

lung bei 2 juvenilen Diabetikern vorwerten eine reserve auf

bei nicht erhöhten Blutzuckerstarkem Absinken der Alkalität mehr gerettet werden. Zahl

reiche Autoren berichteten inzwischen über das Auftreten von Ketosen unter Biguanidtherapie bei Normoglykämie und fehlender oder geringer Glucosurie (POMERANZE und GADEK, DE HALL u. Mitarb., WALKER und LINTON 1959a u. b, WALKER, BERGEN und NORTON, MCGAVACK, WALKER und LINTON 1959b) sahen das Auftreten von Ketonurie sogar bei etwa einem Drittel und das Auftreten einer Acidose in 10% ihrer mit DBI behandelten Fälle.

LER und WOODWARD, SOLING, WERCHAU und CREUTZFELDT, WALKER und LINTON 1959b). Der Anstieg organischer Säuren im Blut begünstigt die beim Diabetes ohnehin oft bestehende Acidoseeigung. Der Abfall der Allahreserve nach körperlicher Belastung ist daher unter DBI erheblich gesteigert (WALKER und LINTON 1959b). Das Auftreten einer Ketose mit und ohne Acidose bei Normo-

Hungerketose verantwortlich zu machen (POMERANZE und GADEK, WALKER). Das sollte aber nicht darüber hinwegtauschen, daß die Hauptursache in der Summation von Insulinmangel und acidosefordernder Eigenwirkung der Biguanide selbst zu suchen ist.

Hinweis für die Gesamtstoffwechselfolge relativ unbrauchbar ist.

Therapie der Biguanidketose. Im Vordergrund der Stoffwechselstörung stellt

Ketose nach DBI eine hochtoxische Stoffwechselstörung dar. Als Therapie eine reichliche Kohlenhydratzufuhr. Als minimale Calorienzufuhr werden 1800 Calorien gefordert.

4 Indikation und Kontraindikation, Praxis der Behandlung

α) Indikation und Kontraindikation Der Indikationsbereich der Biguanid-

andere Maßnahmen (Insulinwechsel, Deses
kein Erfolg zu verzeichnen war In man
mit Sulfonylharnstoffen nicht einstellbar
sind, bei denen andererseits aus äußeren Gründen eine Insulinbehandlung auf
technische Schwierigkeiten stößt, wird man unter Umständen auch eine nicht ganz
optimale Einstellung mit Biguaniden allein in Kauf nehmen

Nicht indiziert sind unseres Erachtens die Biguanide bei Patienten, die gut

KLEEFELD berichtet Es ergaben sich keine Unterschiede gegenüber der Behand-
lung nichttuberkulöser Diabetiker

sollte man in *Associationen* *in*
sowie Kaninchen (LAZARUS, BRADSHAW und VOLK 1960) nach DBI gefundenen
toxischen Nephrosen von einer Biguanidtherapie Abstand nehmen Auch beim
Vorliegen einer akuten oder chronischen *Lebererkrankung* ist vorerst Zurückhal-
tung mit der Anwendung von Biguaniden geboten SCHILLING sowie KRALL und
BARRY berichten über die Behandlung einiger Patienten mit Lebererkrankungen

erschlech-
versucht,
schenken
so ist aber in jedem Falle bei *Lebererkrankungen*

Das Vorliegen einer *Schwangerschaft* mochten wir wegen der metaboli-
schen Wirkungen der Biguanide als absolute Kontraindikation für die Biguanid

behandlung ansehen Erfahrungen bei schwangeren Diabetikerinnen sind bisher nicht mitgeteilt worden

f) Die kombinierte Anwendung mit Insulin und Sulfonylharnstoffen

Biguanide und Insulin Diese Kombination ist im wesentlichen schon im Rahmen der Biguanidwirkung auf die verschiedenen Formen des Diabetes besprochen worden Eine Kombination lediglich zum Zwecke der Insulinsparung ohne Vorliegen eines abnorm hohen Insulinbedarfes erscheint in Anbetracht des völlig ungeklärten Wirkungsmechanismus nicht gerechtfertigt

Eine Indikation stellt wohl nach der bisher gemachten klinischen Erfahrung der schwer kontrollierbare labile Diabetes dar Hier können oft durch eine Kombinationstherapie die starken Schwankungen des Blutzuckers 'geglättet' werden Bei der Kombination von Insulin und Biguaniden ist jedoch zu beachten daß es auch zu hypoglykämischen Zwischenfällen kommen kann (OBEIL u. Mitarb. TRAQUADA KLEEVAN und BROWN 1959a SCHILLING 1959a) HALL und BRADLEY mahnen vor allem zur Vorsicht wenn Insulin während einer Biguanidbehandlung zugelegt wird da es dann innerhalb weniger Stunden zu einem starken Blutzuckerabfall kommen kann

Biguanide und Sulfonylharnstoffe Eine solche Kombination ist von BERTNER (1958) zuerst bei Fällen von sekundärem Sulfonylharnstoffversagen versucht worden Sie erwies sich insofern als vorteilhaft als die notwendigen DBI-Dosen so niedrig gehalten werden konnten daß keine Unverträglichkeitserscheinungen auftraten Ausläßversuche von jeweils einer der beiden Komponenten ergaben Hinweise für eine additive Wirkung MEHREZ und SERTZ (1958b) haben eine Kombination von DBI bzw. W 37 und H 860 auch bei primärem Sulfonylharnstoffresistenz angewendet (13 Patienten) Sie versuchten zunächst stets eine Einstellung mit D 860 alleine Proves sich die D 860 Wirkung als unzureichend so wurden Biguanide zusätzlich gegeben In dieser Kombination ließ sich eine befriedigende Einstellung mit Biguaniddosen erzielen die noch nicht zu Unverträglichkeitserscheinungen führten Diese positiven Ergebnisse sind inzwischen an einer größeren Zahl von Patienten bestätigt worden (BEASER 1960 DOLGER 1959 1960 UNGER MADISON und CARTER 1959 GRANVILLE GROSSMAN u. Mitarb. MEHREZ und HALL 1960) Bei 25 Patienten mit primärer Sulfonylharnstoffresistenz und 75 Patienten mit sekundärem Versagen konnte DOLGER bereits mit 50 mg DBI pro Tag eine ausreichende Einstellung erreichen wenn dazu die maximal wirksame Sulfonylharnstoffdosis gegeben wurde Die Kombination von DBI und Chlorpropamid erwies sich ebenfalls in einigen Fällen als wirksam (HALL) Auch die Kombination von $N_1 N_1$ Dimethylbiguanid mit Sulfonylharnstoffen führte zu befriedigenden Ergebnissen (AZERAD und IURETZKI)

γ) Vorgehen bei der Einstellung und Dosierung Da die zu Unverträglichkeitserscheinungen führende Dosis individuell stark schwankt läßt sich die höchste noch verträgliche Dosis nicht vorhersehen Zu Beginn der Biguanid-Arn wurde sofort mit relativ hohen Dosen begonnen (150–200–300 mg DBI) was sich als ungünstig erwies Es ist besser mit einer geringen Menge (z. B. 50 mg DBI) zu beginnen und die Dosierung nur in kleinen Stufen zu erhöhen bis das gewünschte therapeutische Ziel erreicht ist oder Nebeneffekte auftreten (POMERANTSE und GADER VIKHODIA u. Mitarb. 1959) POMERANTSE und GADER empfehlen beim Aufbau der Biguanidtherapie eine Pause von 4–7 Tagen zwischen den einzelnen Schritten Dadurch wird allerdings die Einstellung eines Zuckerkranken auf die Biguanidtherapie eine recht langwierige Angelegenheit ohne daß sich Erfolg oder Mißerfolg des Versuches voraussagen lassen Der Abbau der Insulindosis muß ebenso vorsichtig wie die Erhöhung erfolgen Bei instabilen Diabetikern soll

die Insulindosis zunächst unverändert beibehalten und erst später reduziert werden. Nach den Angaben von POMERANZE und GADEK empfiehlt sich auch deshalb eine mehrtägige Pause zwischen den Erhöhungen der Biguaniddosis, weil der jeweilige therapeutische Effekt manchmal erst nach einigen Behandlungstagen auftritt. Dies ist von SKILLMAN, KRUGER und HAMPT bestatigt worden, die eine Blutzuckersenkung nach DBI frühestens am 2. Behandlungstag, einen optimalen Effekt nie vor dem 3. Behandlungstag sahen. In einem Fall wurde der maximale Effekt sogar erst nach 6 Tagen erreicht. Die Tagesdosis soll über den ganzen Tag verteilt und in 3–4–5 Einzeldosen nach den Mahlzeiten eingenommen werden, um die gastrointestinalen Nebenwirkungen möglichst niedrig zu halten. Die Umstellung von Diabetikern auf Biguanidbehandlung soll nur stationär erfolgen (KRALL und BRADLEY, SCHILLING), denn die Wirksamkeit einer bestimmten Biguaniddosis ist meist ebenso wenig voraussehbar wie das Auftreten von Nebenerscheinungen. Unverträglichkeitserscheinungen wie Anorexie und Übelkeit können unkontrollierbare Änderungen der Calorienzufuhr bewirken. Vor allem bei jugendlichen Diabetikern besteht zusätzlich die Gefahr einer Biguanidketose, die durch Urin- oder Blutzuckerkontrollen oft nicht erfassbar ist (vgl. S. 190f). LISBOA u. Mitarb. die 21 Diabetiker ambulant mit Biguaniden einstellten, berichten über einen solchen Fall.

Auch wenn die Umstellung stationär erfolgt, ist müssen nach der Entlassung Blutzucker, Harnzucker Ausscheidung und Ketonkörper häufig kontrolliert werden. Unverträglichkeitssymptome sollen den Patienten sofort zum Arzt führen (KRALL und BRADLEY). Die ambulante Dauerbehandlung mit Biguaniden verlangt also vom Diabetiker eine ganz besondere Kooperationsfähigkeit (KRALL und BRADLEY, LISBOA u. Mitarb.).

A₁ Phenylathylbiguanid (DBI, PEDQ W 32) DBI ist das z. Z. am häufigsten angewendete antidiabetische Biguanid und in den USA bereits im Handel. Die Anfangsdosierung beträgt im allgemeinen 50 mg. Beim Erwachsenen werden in Einzelfällen 300 mg pro Tag noch gut vertragen. Meist liegt aber die Grenze bei 150 mg. Darüberliegende Dosen führen in etwa 50% der Fälle zu Unverträglichkeitserscheinungen.

A₂ Amylbiguanid (DBB, ABG) ODELL u. Mitarb. haben über klinische Erfahrungen an 31 Patienten berichtet. Die blutzuckersenkende Wirkung liegt etwas unter der des DBI. Die Dosierungen von ODELL lagen zwischen 100 und 600 mg pro Tag. Die Unverträglichkeitserscheinungen treten in gleicher Häufigkeit auf wie unter DBI, sollen aber etwas leichter sein und schneller verschwinden. Die Grenze zwischen Unverträglichkeit und Wirksamkeit scheint gegenüber dem DBI nicht nennenswert verschoben zu sein. Auch KRALL und BRADLEY haben DBB angewendet, jedoch keine näheren Angaben gemacht.

A₃ Isoamylbiguanid (IABG, DBTU) Die Wirksamkeit ist deutlich geringer als die des DBI. ODELL u. Mitarb. haben über klinische Erfahrungen mit diesem Derivat bei 24 Patienten berichtet. Es wurden Dosen zwischen 50 und 900 mg pro Tag verabfolgt. Unter Berücksichtigung des geringeren blutzuckersenkenden Effektes scheint die Häufigkeit der Nebenerscheinungen nach DBTU in etwa der nach DBI zu entsprechen.

A₄ n-Butylbiguanid (DBV, W 37) Klinische Erfahrungen mit diesem Derivat wurden von MENNERT und SEITZ (1958b) mitgeteilt. Auch KRALL erwähnt die Behandlung einiger Fälle mit DBV (s. auch MENNERT und KRALL). Die blutzuckersenkende Wirksamkeit beträgt nur etwa die Hälfte derjenigen des DBI. Die verabreichten Dosen liegen zwischen 150 und 400 mg pro Tag. Die bisher vorliegenden Angaben deuten auf eine etwas bessere Verträglichkeit des DBV im Verhältnis zur wirksamen Dosis hin. Auch eigene Erfahrungen sprechen in diesem Sinne.

Es ist allerdings zu bedenken, daß die Versuche mit DBV erst unternommen wurden als auf Grund der DBI Anwendung bereits gewisse Erfahrungen gesammelt worden waren die vor allem den zur Vermeidung von Nebenwirkungen günstigsten Behandlungsaufbau betrafen. Die Substanz ist seit kurzer Zeit in Deutschland unter dem Namen Sulbin im Handel.

N₁ Methylbenzylbiguanid (DBC) KRAHL und BRADLEY erwähnen die Anwendung dieses Derivates Einzelheiten werden nicht mitgeteilt. Die Wirksamkeit scheint etwas geringer als die des DBI zu sein.

N₁ N₁ Dimethylbiguanid (La 6023) AZERAD und LUBETZKI haben über klinische Erfahrungen an 88 Patienten GRAYVILLE GROSSMAN u. Mitarb. an 8 STERNE an 30 Patienten (s. auch DEVIL) berichtet. Die Wirksamkeit beträgt nur etwa 10–15% derjenigen des DBI. Die Anfangsdosis lag bei 2–3 g pro Tag, die Erhaltungsdosis bei 0,5–3,0 g pro Tag. Die Häufigkeit der Unverträglichkeitserscheinungen bei Verabreichung therapeutischer Dosen entspricht etwa derjenigen nach DBI Anwendung. Schwere Nebenerscheinungen sollen etwas seltener vorkommen als nach DBI. Unter dem Namen Glucophage befindet sich die Substanz inzwischen in Frankreich im Handel.

5 Unverträglichkeitserscheinungen und Toxizität der Biguanide beim Menschen

a) Unverträglichkeitserscheinungen und ihre Behandlung. Die Biguanidbehandlung des Diabetes ist – ähnlich wie die Synthalinbehandlung – belastet durch das häufige Auftreten von Unverträglichkeitserscheinungen. Die Unverträglichkeitssymptome entsprechen denen der Guanidmintoxikation (vgl. S. 158 und S. 181). In fast allen Veröffentlichungen über die klinische Biguanidanwendung werden diese Unverträglichkeitserscheinungen jedoch unter dem Begriff *side effects* geführt und den toxischen Wirkungen, worunter in erster Linie histologisch nachweisbare Organschäden verstanden werden, gegenübergestellt. Dies ist aber vom pharmakologischen Standpunkt aus ebenso wenig zulässig wie die Bagatelisierung einer Biguanidintoxikation im Verlaufe einer Digitalisbehandlung durch die Bezeichnung „Nebenerscheinung“. Die *side effects* im Verlaufe einer Biguanidbehandlung müssen als Ausdruck einer Biguanidintoxikation gewertet werden – gleichgültig, ob nachweisbare Organschäden hinzutreten oder nicht.

Im Vordergrund stehen Beschwerden von seiten des Gastrointestinaltraktes. Am häufigsten treten auf Appetitverminderung, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Druckgefühl und/oder Schmerzen in der Magengegend. Fingeleitet werden diese Beschwerden häufig durch das Auftreten von Metallgeschmack. Bei schwereren Störungen kommt es zu Erbrechen oder Durchfall. Daneben lassen sich aber noch weitere Erscheinungen feststellen, die vor allem das Gesamtbefinden betreffen. Es kommt häufig zu einer allgemeinen Schwäche, Mattigkeit und Schläfrigkeit sowie Kopfschmerzen und in Einzelfällen zu Schwindelgefühl. Einige Autoren (LAMBERT 1959, TRANQUADJ, KLFEMAN und BROWN 1973a) beschreiben das Auftreten von plektanginösen Beschwerden unter Biguanidbehandlung. In 3 Fällen konnte LAMBERT dabei entsprechende EKG-Veränderungen feststellen. Der Zusammenhang mit der Biguanidbehandlung ist allerdings nicht hinreichend gesichert. SCHILLING sah keine schlechtere Verträglichkeit bei Patienten mit kardialen Dekompensationszeichen.

Wie sehr es berechtigt ist, die Nebenerscheinungen als Ausdruck einer Biguanidintoxikation anzusehen, geht daraus hervor, daß sich die Unverträglichkeitserscheinungen in Einzelfällen so verstärken können, daß es zu lebensbedrohlichen Situationen kommt. Als Beispiel hierfür sei ein von SCHILLING (1959a) mitgeteilter Fall geschildert.

Bei einem 61-jährigen Diabetiker (Diabetesdauer 12 Jahre) mit sehr labilem Stoffwechsel (12–24 F. Depot-Insulin) konnten am 2. Tag der Behandlung mit 100 mg DBI 10 I. Insulin

],
]
]
]
]

weise dafür erbracht, daß die Nebenerscheinungen auch in einer gewissen Beziehung zur Stoffwechselsituation stehen. Dafür sprechen folgende Tatsachen:

1. Die Nebenerscheinungen können kontinuierlich in eine schwere Stoffwechseldekompensation übergehen (s. der oben erwähnte Fall von SCHILLING)

2. Die Biguanidketose wird meist von den normalen Unverträglichkeitserscheinungen (Metallgeschmack, Appetitlosigkeit, Übelkeit) eingeleitet (POMERANZE und GADEK)

3. Bei Diabetikern, die schlecht instabilen juvenilen Diabetikern, wesentlich höher als bei Patienten, KRUGER und HARWI 1959) Diese evtl. höhere Dosierung bei schlecht ansprechenden Patienten zu erklären

Verminderung des
K. bedingten Ver-

Von ODELL u. Mitarb. wurde auf die sog. „späten“ Nebeneffekte (Gewichtsverlust, Schwäche, Lethargie und Krankheitsgefühl) aufmerksam gemacht, die sich nicht zu Beginn der Biguanidbehandlung, sondern erst in ihrem weiteren Verlauf bemerkbar machen. Diese Spätnebenwirkungen sind nicht allein Folge einer chronisch verminderten Calorienaufnahme, sie können auch bei konstanter Nahrungszufuhr und fehlender Glucosurie auftreten. ODELL erwägt die Möglichkeit eines chronischen Verlustes energiereicher Metaboliten mit dem Urin.

Die Nebenerscheinungen zwingen zur Abbruch der Therapie. Oft lassen sich durch geeignete Gegenmaßnahmen die Beschwerden bessern oder vermindern. KRALL und BRADLEY mußten nur bei 10% der 1959 biguanidbehandelten Patienten die Therapie wegen Unverträglichkeit abbrechen. Bei den übrigen Patienten waren die Nebenwirkungen

zu Beginn der Biguanid Ära hoher da inzwischen vorsichtiger Dosierung und Behandlungsgrundsätze (vgl. S. 193) aufgestellt wurden. Bei leichten Unverträglichkeitserscheinungen genügt häufig eine Verminderung der Dosis zum Erreichen von Beschwerdefreiheit. Nach mehrtägiger Pause kann manchmal durch vorsichtige Dosiserhöhung die Ausgangsdosis wieder erreicht werden, ohne daß Störungen bemerkt werden (KRALL und BRADLEY, POMERANZE und GADEK). Führt diese Maßnahme nicht zum Erfolg oder sind die Unverträglichkeitserscheinungen stärker, so sollten die Biguanide zunächst ganz abgesetzt werden. Die Nebenerscheinungen verschwinden fast immer im Verlaufe von 24 Stunden. Auf eine ausreichende Kohlenhydratzufuhr ist zu achten (POMERANZE und GADEK). Nach vollständigem Abklingen der Beschwerden kann ein neuer Behandlungsversuch mit langsam ansteigender Dosierung unternommen werden. Die Unverträglichkeitserscheinungen können jedoch Vorboten einer Ketose sein (vgl. S. 190). Aus diesem Grunde soll vor allem bei Insulinmangeldiabetikern nach Absetzen des Biguanids Insulin nur mit größter Vorsicht zugelegt werden (vgl. S. 191).

Von verschiedenen Autoren ist versucht worden, die Magen-Darm-Störungen symptomatisch zu behandeln. Die einfachste Maßnahme besteht darin, daß die Biguanidtabletten nur nach den Mahlzeiten genommen werden (WALKER, AZERAD und LUBETZKI). SCHILLING empfiehlt bei Auftreten von Appetitlosigkeit Gaben von Salzsäure. AZERAD und LUBETZKI geben das Medikament zusammen mit Antacida. SEYDL und SCHÜLLER haben keine bessere Verträglichkeit durch Zugabe von Verdauungsfermenten oder Antihistaminica. Aus der Annahme heraus, daß zentrale Biguanidwirkungen am Zustandekommen der Unverträglichkeitserscheinungen beteiligt sind, werden auch zentral angreifende Medikamente empfohlen. KLEEFIELD empfiehlt bei Auftreten von Nebenwirkungen Comazine (ein Phenothiazinderivat). PEARLMAN Dextrodine (Dextroamphetaminsulfat). SEYDL und SCHÜLLER haben über Erfahrungen mit einer Kombination von DBI und p-Oxypropiofenon berichtet (200 mg p-Oxypropiofenon pro 50 mg DBI), ohne daß sich aus den Ergebnissen eine Überlegenheit dieser Kombination ablezen ließe. Die Zahl der Unverträglichkeitserscheinungen entspricht der von anderen Autoren mit DBI allein gesehenen.

f) Überempfindlichkeitsreaktionen und Organveränderungen. TRANQUADA, KLEEMAN und BROWN (1959a) sahen bei einem Patienten nach 2 Wochen langer Behandlung mit DBI das Auftreten eines generalisierten urticariellen Ödems, das nach Absetzen von DBI verschwand. Weitere Fälle von Allergie nach Biguaniden wurden bisher nicht mitgeteilt.

Die klinischen und vor allem tierexperimentellen Erfahrungen hinsichtlich der organschädigenden Wirkung des Synthalin führten dazu, daß diesem Problem bei der klinischen Anwendung der Biguanide besondere Aufmerksamkeit gewidmet wurde. Die zahlreichen innerhalb von mehr als 3 Jahren angestellten Untersuchungen an einigen tausend biguanidbehandelten Diabetikern haben jedoch bis jetzt keinen Anhalt für eine organschädigende Wirkung der Biguanide (besonders des DBI) ergeben.

Leberfunktion. Untersuchungen der Leberfunktion mit Hilfe moderner Methoden ergaben keinerlei Veränderungen (KRALL und BRADLEY, KRALL, ODELL u. Mitarb., McHENDRY u. Mitarb. 1959, TRANQUADA, KLEEMAN und BROWN 1959a, POMERANZE und GADEK, R. S. WALKER, SKILLMAN, KROGER und HAWWI, MEHNERT und SEYDL, SCHILLING, STERNEN u.). Auch bei Patienten mit Leberparenchymerkrankungen führte die Biguanidtherapie nicht zur Verschlechterung der Funktionsproben (SCHILLING, KRALL und BRADLEY). Die Befunde finden durch bioptische Untersuchungen von BRUNGER (1959) eine Bestätigung.

Blutbildveränderungen In einem von OTTO (1958) mitgeteilten Fall kam es zum Auftreten einer massiven Darmblutung, der ein Thrombocytensturz parallel ging. In allen übrigen Fällen ließen sich keine Schädigungen der Knochenmarksfunktion feststellen (KRALL, KRALL und BRADLEY, McKENDRY u. Mitarb., R. S. WALKER, AZERAD und LUBETZKI, POMERANZE und GADEK, MEHNERT und SEITZ, SCHILLING, WELLER und McCaULAY).

Nierenfunktion Für eine Schädigung der Nierenfunktion fand sich bisher ebenfalls kein Anhalt. Rest-Stickstoff und Harnstoffstickstoff im Blut sind nicht erhöht, der Urinbefund normal (KRALL, KRALL und BRADLEY, WILLIAMS TANNER u. Mitarb., MEHNERT und SEITZ, SCHILLING, WELLER und McCaULAY u. a.). Systematische Untersuchungen der Nierenfunktion (Clearance, Phenol rot-Ausscheidung, Konzentrationsversuche, T_m -Bestimmungen) sind nicht mitgeteilt worden. Von RADDING durchgeführte Untersuchungen der Blutelektrolyte ergab keine direkte Beziehung zur DBI-Behandlung.

Sektionsbefunde Sektionen und histologische Organuntersuchungen von Patienten, die während einer DBI-Behandlung aus Gründen starben, die nicht in direkter Beziehung zur DBI-Behandlung standen (z. B. Thrombozytopenie) ergaben ebenfalls keine Hinweise auf eine Schädigung der Organe oder hämatopoetischem System.

6 Vergleich zwischen Synthalin und Biguanidtherapie des Diabetes

Synthalin kürzere Wirkungsdauer als Biguanide (weniger gleichmäßige Wirkspiegel, erhöhte Kumulationsgefahr), was als Nachteil (weniger gleichmäßige Wirkspiegel) angesehen werden kann.

Bei Anwendung therapeutischer Dosen (z. B. 1 mg pro Tag) liegen die Wirkspiegel von Synthalin im Bereich der therapeutischen Dosis. In dieser Hinsicht bedeutet die Einführung der Biguanide also keinen meßbaren Fortschritt.

Die Biguanide haben gegenüber den Guanidinderivaten den Vorteil, daß sie im Verlaufe der Behandlung ebenfalls keine Nebenwirkungen hervorrufen.

In Anbetracht der bei allen Diabetesformen beobachteten Komplikationen und der Tatsache, daß die Biguanide im Vergleich zu den Guanidinderivaten feststellbare Vorteile aufweisen, sind die Biguanide als erste Wahl für die Behandlung des Diabetes mellitus anzusehen.

Weitere als orale Antidiabetica geprüfte Substanzen

A. Salicylat und Salicylatderivate

Salicylat und andere Benzoesäurederivate werden seit vielen Jahrzehnten in der Therapie des Rheumatismus verwendet. Die Fülle der experimentellen und klinischen Erfahrungen mit Salicylaten ist in der Literatur (z. B. SMITH 1953) sowie SMITH (1953)

Die blutzuckersenkende Wirkung der Salicylsäure beim Diabetes mellitus ist schon lange bekannt (EBSTEIN 1876, BARTELS 1878, GREYHORN 1890, NICOLAIE 1893, WILLIAMSON 1901). Es wurde ein Rückgang der Glucosurie und der damit verbundenen Polyurie, sowie eine Verbesserung der Stoffwechsellage (Gewichts-

gewesen sein

I. Experimentelle Untersuchungen

a) Blutzuckersenkung beim Tier

wurden beschrieben (INGLE und MEERS). Auch bei adrenalectomierten, cortison substituierten Ratten führt Aspirin zu einer Blutzuckersenkung (INGLE, SMITH 1954). Dieser Befund spricht für eine wichtige Rolle der Nebennieren bei der

zu einer gesteigerten Ausscheidung von Zuckerblutbestandteilen führen (BLANCHARD, HETZEL, HETZEL und HIVE, LOWENTHAL und JACQUES, VAN CAUVEN, 1953). I. diabetische Neb. binsäureabnahme in der Nebenniere nach Hypophysectomie (BLANCHARD,

VAN CAUWENBERGE, CRONHEIM und KING) spricht dafür, daß Salicylat über eine Steigerung der ACTH-Ausschüttung auf die Nebennierenrinde wirkt

b) Untersuchungen zum Mechanismus der Blutzuckersenkung

1 Untersuchungen *in vitro*

Glucoseaufnahme MANCHESTER, RANDLE und SMITH fanden bei Inkubation

(JEFFREY und SMITH)

Sauerstoffverbrauch Der O_2 Verbrauch von Gewebsschnitten wird durch Salicylat ($1 \cdot 10^{-3}m$) erhöht (BRODY) Dabei ist die Glykolyse gesteigert, während der P/O Quotient abnimmt (BRODY)

Aminosäureeinbau Der Einbau von Aminosäuren in Protein durch das isolierte Rattendiaphragma wird durch Salicylat ($5 \cdot 10^{-3}m$) gehemmt (MANCHESTER, RANDLE und SMITH)

Wirkung auf einzelne Enzyme Von KAPLAN ist eine hemmende Wirkung von Salicylat auf Dehydrogenasen des Tricarbonsäurecyclus beschrieben worden,

MITTIDIERI und AFFRONSO ist ein Anstieg der Xanthindehydrogenaseaktivität im Blut bei gleichzeitiger Abnahme in der Leber beschrieben worden Es handelt sich dabei offensichtlich um einen unspezifischen Effekt im Sinne eines Enzymaustritts aus der geschädigten Leberzelle, der durch die hohe Dosierung (500 mg Salicylat pro Ratte i p) zu erklären ist

2 Versuche *in vivo*

(LUTWAK MANN, SMITH 1954) Auch das Muskelglykogen wird vermindert (WINTERS und MORILL) Die durch Glucocorticoide bewirkte Steigerung des Leberglykogengehaltes kann durch Salicylat verhindert werden (WINTERS und

Ratten wird dagegen durch Salicylat nicht beeinflusst (DEBEN, MATH, ROWE und BORNSTEIN)

O₂ Verbrauch Salicylat bewirkt bei Versuchstieren eine Steigerung des O_2

Salicylat auf die Gluconeogenese
RS und MORILL beschrieben nach
Ausscheidung

Nach aku
DELL Aq
REID bes

Verläufe einer Salicylatbehandlung HECHT und GOLDNER fanden andererseits bei 13 Nichtdiabetikern die 1–3 Wochen lang täglich 48 g Aspirin per os aufgenommen hatten in 12 Fällen eine Abnahme des Blutzuckers (in 8 Fällen war die Abnahme signifikant sie betrug im Mittel 0%) Auch die Glucosetoleranzkurve war bei 7 von 10 Patienten nach gleicher Aspirinvorbehandlung deutlich erniedrigt während die Insulinempfindlichkeit bei 2 untersuchten Patienten unverändert blieb

Nicht nur im Tierversuch sondern auch bei der Anwendung am Menschen kann Salicylat Wirkungen ausüben die den von Nebennierenrindensteroiden hervorgerufenen sehr ähnlich sind (s Zusammenfassung bei HALLMAN sowie HETZEL WILLIAMS und LANDER) Hierbei handelt es sich nicht um eine Eigenwirkung des Salicylates sondern um eine durch ACTH Ausschüttung bewirkte vermehrte Corticoidproduktion (CROWEHEIM und HYDER) Das Bild der akuten Salicylatvergiftung wird stark durch diese Stress-Wirkung des Salicylates bestimmt wodurch auch die oft beschriebene Hyperglykämie bei Salicylatvergiftung verständlich wird

Salicylat und Aspirin bewirken auch beim Menschen einen Anstieg des Sauerstoffverbrauches (BARBOUR und DEVENIS COCHRAN 1954 und 1956 BALOGH u Mitarb WALTER TANOS und KELEVEN ROWE HETZEL CHARNOCK und LANDER ALEXANDER und JOHNSON) COCHRAN (1954) beschrieb eine Abnahme des respiratorischen Quotienten

Unter Salicylat kommt es zu einem Abfallen des Blutcholesterins (HETZEL CHARNOCK und LANDER)

b) Die Wirkung beim Diabetes mellitus

Die zur Behandlung des Diabetes notwendigen hohen Salicylat- bzw Aspirin
empfehlens
von TRINDER

ch Reduktions
ine gesteigerte

Reduktion hervorgerufen und damit eine Anstieg der Glukose vorgetauscht werden (REID 1950)

1 Klinische Erfahrungen

Auf die Veröffentlichungen aus den letzten Jahrzehnten des vorigen Jahrhunderts wurde bereits hingewiesen (vgl S 199) In neuerer Zeit ist über die Behandlung von Diabetikern mit Salicylat von REID u Mitarb sowie HECHT u GOLDNER berichtet worden Folgende Erfahrungen wurden gewonnen

beim Dia
d ANDREWS
allen Fällen
lutzuckers
mit Aspirin
es auch zu
ANDREWS
n HECHT und

jedoch die Insulinmenge reduziert werden. In Einzelfällen war es möglich, mehr als 40 IE (maximal 72 IE) Insulin einzusparen (REID 1959). Gemessen am Abfall des Blutzuckers scheint eine additive Wirkung von Insulin und Aspirin vorzuliegen (HECHT und GOLDBERGER). Auch die Kombination von Tolbutamid (D 860) und Aspirin führt zu einem gesteigerten Blutzuckereffekt (HECHT und GOLDBERGER). In Fällen von instabilem Insulinmangeldiabetes mit hohem Insulinbedarf soll durch Aspirin die Stoffwechselsituation verbessert und die Gefahr einer Hypo-

Dosen (Minstdosis 4-8 g Aspirin pro Tag). Die für einen blutzuckersenkenden Effekt notwendigen Aspirinplasmaspiegel liegen zwischen 30 und 50 mg % (REID, MACDOUGALL und ANDREWS, REID 1959). Die Ansprechbarkeit der einzelnen

längere Zeit an (REID 1959, REID, MACDOUGALL und ANDREWS, HECHT und GOLDBERGER).

2. Nebenwirkungen

HECHT und GOLDBERGER sahen bei 13 Patienten nur 2mal Nebenwirkungen (Magenbeschwerden), die nach Absetzen sofort verschwanden. REID (1959) beschreibt hingegen stärkere Unverträglichkeitserscheinungen. Bei etwa 50% der von REID untersuchten Patienten trat ein persistierender Brechreiz auf, der in 2 Fällen von Erbrechen gefolgt wurde. In beiden Fällen waren die Plasmaspiegel sehr hoch (50 mg %). Die Erscheinungen verschwanden nach Dosisverminderung.

Neben diesen unspezifischen Unverträglichkeitssymptomen treten auch Erscheinungen auf, die für die Salicylatintoxikation typisch sind. Bei fast allen Patienten kommt es zu einer mehr oder weniger deutlichen Verschlechterung der Hörleistung, die in einzelnen Fällen von Tinnitus begleitet ist (REID, MACDOUGALL

menfassung von CANN und VERHULST) treten in den angegebenen Dosierungsbereichen nicht auf. Es kann aber beim Auftreten stärkerer gastrointestinaler Symptome durch verminderte Nahrungsaufnahme zur Kohlenhydratverarmung und daraus folgender Hungeracholie kommen (REID 1959). Toxische Orga-

therapie bisher nicht beachtet

3. Der praktische Wert der Salicylate für die Diabetestherapie

Die zur Blutzuckersenkung notwendigen Dosen entsprechen in etwa den im Tierversuch verwendeten. Auch beim behandelten Diabetiker kommt es zu einer

Steigerung des Sauerstoffverbrauches (REID, MACDOUGALL und ANDREWS) Dies weist darauf hin, daß Salicylate einen größeren Anteil an der blut-zuckersenkenden Wirkung haben als bisher unbekannt. Der blut-zuckersenkende Effekt des Salicylates bei gleicher Steigerung des Sauerstoffverbrauches wesentlich stärker ist als der von 2,4-Dinitrophenol (REID 1958). Ob dabei eine Stimulierung der Insulinsekretion eine Rolle spielt, ist noch nicht untersucht worden.

einer Salicylattherapie sein. Die Verminderung der Blutglucose wurde dann zwar Ausdruck eines gesteigerten Glucoseumsatzes, nicht aber einer gesteigerten Glucoseverwertung sein, da die beim Abbau freiwerdende Energie dem Organismus größtenteils verlorengeht.

B. Andere Benzoesaurederivate

I. Para-aminobenzoessäure (PABA)

Hyperglykämie (ALSTROM 1957). Obwohl diese Untersuchungen nichts über einen blut-zuckersenkenden Effekt aussagen, ist PABA bereits in Kombination mit Insulin bei der Behandlung von Diabetes mellitus in Gebrauch. Dies läßt

II. Para-aminosalicylsäure (PAS)

VON LANGERON, MICHAUX, DESTOMBES und PAUL wurde im Verlauf der Behandlung von Tuberkulose ein blut-zuckersenkender Effekt von größeren

C. 2,4-Dinitrophenol (DNP)

diabetikerinnen untersucht. Es wurde festgestellt, daß DNP bei diesen Patienten

In den anderen Fällen wurde die Glucosurie durch DNP vermindert, verschwand aber nur in einem Fall ganz. Der orale Glucosetoleranztest zeigte bei 2 Patienten eine leichte Abflachung der Blutzuckerkurve. Die übrigen Patienten wiesen keine veränderte Glucosetoleranz auf. Unter DNP kam es bei den Patienten zu einem deutlichen, dem DNP-Plasmaspiegel proportionalen Anstieg des Grundumsatzes.

Nebeneffekte und Unverträglichkeitserscheinungen traten nicht auf. 6 der Patienten wurden anschließend auf Salicylat umgestellt, woraufhin es zu einer wesentlich ausgeprägteren Blutzuckersenkung kam.

Als Antidiabeticum kommt DNP schon deshalb nicht in Frage, weil seine blutzuckersenkende Wirkung zu gering ist.

D. Mesoxalsäure

Über eine blutzuckersenkende Wirkung dieser Substanz wurde zum ersten Male 1931 von KOBAYASHI, OHASHI und TAKEUCHI berichtet. Eine frühere Untersuchung von JACOBS (1937) an nichtdiabetischen Kaninchen hatte demgegenüber keine Blutzuckerwirksamkeit ergeben, wobei aber eine Angabe der verwendeten Dosis fehlt.



I. Experimentelle Untersuchungen

a) Toxizität

Akute wie chronische Belastungen ließen keine toxischen Symptome festlegen. Die Festlegung der minimalen Wachstumsrate junger Ratten und Kaninchen war bei chronischer Mesoxalat

b) Wirkungsmechanismus

Der Wirkungsmechanismus der Mesoxalsäure ergaben

vor dem Abgang der A pancreatico duodenalis) führten zu deutlichen Blutzuckersenkungen am Hund, die bei den höheren Konzentrationen den Tod im hypoglykämischen Schock bedingten. Wurden Infusionen gleicher Konzentrationen in die V portae durchgeführt, so kam es nicht zur Hypoglykämie. Erst bei Infusion

flußt. Diese Versuche scheinen die von KOBAYASHI und OHASHI (1955) ausgesprochene Vermutung zu bestätigen, daß Mesoxalsäure den Blutzucker über eine Stimulation der β Zellen des Pankreas bewirkt. Im Sinne dieser Vorstellung spricht auch der Befund von KOBAYASHI, OHASHI, TAKEUCHI und IKEDA, daß es

sehr rasch ansteigen (so wie bei diabetischen Ratten) und zwar sowohl mit wie WAKABAYASHI)

II. Klinische Untersuchungen

deutliche Blutzuckersenkungen, eine gesteigerte Glucosetoleranz und eine Besserung der subjektiven Symptome. Eine vollige Umstellung gelingt auch bei richtiger Auswahl der Patienten nach den bisher vorliegenden Mitteilungen nur in der Minderzahl der Fälle. Meistens muß eine mehr oder weniger große Insulinmenge beibehalten werden.

Dosierung Die tägliche Dosis
20 g per os Unverträglichkeitserscheinungen wurden bisher — auch bei den
(nonogi & Co) befindet sich Calciummesoxalat
del
beschränken sich auf den Arbeitskreis um
KOBAYASHI Mitteilungen anderer Forschungsgruppen bleiben abzuwarten

E. Antihistaminica und Sympathicolytica

Die in Frage kommenden Stoffe lassen sich in drei Gruppen einteilen:

- 1 Secalealkaloide
- 2 Sympathikolytische Imidazol Derivate
- 3 Antihistaminica

I. Secalealkaloide

Bei der Besprechung der Guanidinderivate wurde bereits erwähnt daß die im Gefolge von Guanidin (vgl. S 148) Galegin (vgl. III 162) und Synthalin (vgl. S 162) bei Versuchstieren beobachtete Hyperglykämie durch Ergotamin tartrat zu unterdrücken war.

Unter der Wirkung von Ergotamin kann das durch den Einfluß der genannten Stoffe verstärkt sezernierte Adrenalin seine glykogenolytischen Eigenschaften in der Leber nicht entfalten.

Die gleiche Wirkung haben auch dehydrierte Secalealkaloide (z. B. Hydergin KROVZBERG und STOEDEL). Durch Secalealkaloide kann aber nicht nur der Blutzuckeranstieg durch Adrenalin verhindert oder abgeschwächt sondern — bei entsprechender Dosierung — auch eine gewisse Blutzuckersenkung erzielt werden.

SHERIF, RAZZAK und HASABALLAH haben bei drei gesunden Versuchspersonen nach einer Gabe von 5 g/kg Hydergin einen leichten Blutzuckerabfall um 27% (Mittelwert) nach 90 min. Deutlicher war die Blutzuckersenkung durch Hydergin (5 g/kg s.c.) bei drei Diabetikern. Hier fiel der Blutzucker im Mittel um 34% nach 90 min, um nach 3–4 Std. wieder den Ausgangswert zu erreichen.

HANLEY, WANG und NICKERSON haben gezeigt, daß die metabolische Wirkung der Ergotalkaloide unabhängig ist von der Fähigkeit zur Beeinflussung anderer Adrenaleffekte (z. B. Wirkung auf die glatte Muskulatur oder auf das Herz-Kreislaufsystem). So unterdrückt z. B. Ergonovin das gegenüber allen anderen Adrenalinwirkungen völlig wirkungslos ist, bei Versuchstieren (35 mg/kg) die Adrenalinhyperglykämie.

II. Sympathikolytische Imidazolderivate

Von SHERIF, RAZZAK und HASABALLAH ist die Wirkung von Tolazolin (Priscol) und Phentolamin (Regitin) auf den Blutzucker untersucht worden.

Tolazolin (3 mg/kg s.c.) senkte bei Kaninchen den Blutzucker um 40%. Phentolamin (3 mg/kg s.c.) führte nur zu einer schwachen Blutzuckersenkung, bei einigen Tieren auch zu einer Hyperglykämie.

Die Hemmung der Adrenalinhyperglykämie bei Kaninchen durch Tolazolin oder Phentolamin ist deutlich schwächer als durch Hydergin.

Beim Menschen wurde dagegen die Adrenalinhyperglykämie durch beide Substanzen so gut wie völlig unterdrückt. Bei gesunden Versuchspersonen riefen beide Substanzen eine Senkung des Nuchternblutzuckers hervor (um 3% bzw. 37% nach 90 min). Die Blutzuckerwerte erreichten nach 3–4 Std. wieder den Ausgangswert.

Auch bei diabetischen Patienten war die blutzuckersenkende Wirkung größer als die von Hydergin. Tolazolin senkte um 46%, Phentolamin um 40% (Mittelwerte). Dies steht in Übereinstimmung mit den von FREIBERG sowie CATALANO gemachten Erfahrungen mit Tolazolin.

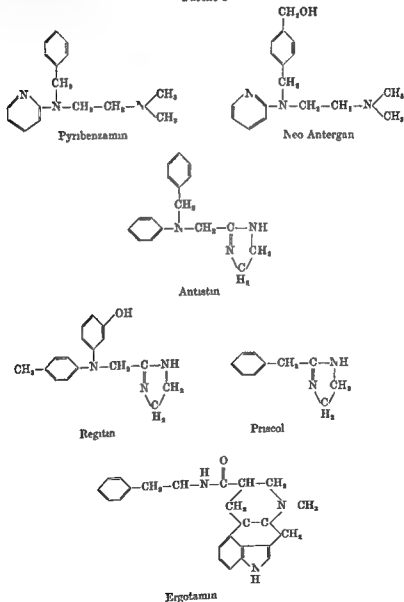
III. Antihistaminica

Über die blutzuckersenkende Wirksamkeit von Antihistaminica wurde von GENAZZINI u. Mitarb. (1951) sowie GOLDNER und JALREGG (1951) berichtet. Als

wirksam erwiesen sich Antazolin (Antistin) und Pylramin (Neo Antergan). Eine gewisse blutzuckersenkende Eigenschaft scheint auch dem Pyribenzamin zuzukommen (ZWANG und JACUBEIT)

Von JAUREGUI und GOLDNER (1954b) wurde die Stoffwechselwirkung von Antistin an der isoliert durchstromten Froschleber untersucht. Bei einer Konzentration von 5 mg % in der sowohl die durch Adrenalin als auch die durch Noradrenalin verursachte Glukosegenolyse darüber hinaus wurde Antistin gehemmt.

Tabelle 8



optimalen Einstellung notwendigen Menge gekürzt wurde verminderte Antistatin bei oraler Verabreichung von mindestens 600 mg/Tag in einigen Fällen den Blutzuckeranstieg. Es konnten aber nur maximal 20 E Insulin über längere Zeit eingespart werden (GOLDNER und JAUREGUI). Zwei Patienten mit leichtem Diabetes, die zuvor kein Insulin benützt hatten, konnten mit 600 mg Antistatin pro Tag eingestellt werden. Die Wirksamkeit des Antistatins konnte durch Auslaßversuche objektiviert werden. Bei Diabetikern, die vor und während des Versuches mit Diät und Insulin optimal eingestellt waren konnte durch 600 mg Antistatin pro Tag nur eine sehr schwache Blutzuckersenkung erreicht werden, die noch im Bereich der physiologischen Schwankungsbreite lag (GOLDNER und JAUREGUI).

IV. Wirkungsmechanismus

Exakte experimentelle Untersuchungen beschränken sich auf die Arbeit von JAUREGUI und GOLDNER. Man ist deshalb bei der Beantwortung der Frage nach

am gesunden Organismus eine nur schwache, beim diabetischen jedoch eine deutlichere blutzuckersenkende Wirksamkeit.

Die Hemmung der Adrenalinhyperglykämie und die antiglykogenolytische Eigenwirkung (JAUREGUI und GOLDNER) weisen auf einen direkten Eingriff der genannten Substanzen in den Vorgang der Glykogenolyse. Die Interferenz mit der Adrenalinwirkung läßt an eine Hemmung der Phosphorylaseaktivierung oder der Phosphorylase selbst in der Leber denken. Für eine Stimulierung der Insulinsekretion, wie sie von ZWANG und JACUBERT postuliert wird, findet sich kein Anhalt. Die Substanzen sind sowohl am isolierten Organ wie am pankreaslosen Tier (JAUREGUI zit. nach GOLDNER und JAUREGUI) wirksam.

Für die Therapie des Diabetes haben die genannten Substanzen vorerst keine praktische Bedeutung.

Blutzuckersenkende Substanzen ohne klinische Bedeutung

A. Hypoglycin A und B

Die Hypoglycine verdienen vorwiegend theoretisches Interesse, da der in zwischen im wesentlichen Teilen aufgeklärte Wirkungsmechanismus eine Anwendung beim Diabetes von vornherein verbietet.

Bei den Hypoglycinen handelt es sich um blutzuckerwirksame Stoffe, die in Kernen und Fruchtfleisch unreifer Früchte von *Blighia sapida* enthalten sind. Die reifen Früchte dieses in Jamaika als „Akee“ oder „Akio“, in Afrika als „Ishin“ bezeichneten Baumes sind in Jamaika, Mittelamerika und Florida als Nahrungsmittel beliebt. Beim Genuß unreifer Früchte kommt es zu einer typischen als „vomiting sickness“ bezeichneten Erkrankung, die häufig zum Tode

zuckersenkung ist dosisabhängig (FENG und PATRICK) Tiere die vor der Vergiftung gehungert hatten reagieren wesentlich empfindlicher (FENG und PATRICK, HASSALL REYLE und FENG)

Die Hypoglycinvergiftung kann nach übereinstimmenden Ergebnissen zahlreicher Autoren durch Glucosegaben nur vorübergehend gebessert werden

Eine histologische Untersuchung Hypoglycin vergifteter Tiere ergibt meist eine starke Leberglykogenverminderung begleitet von einer deutlichen Leberverfettung (PATRICK 1954 CHEN, ANDERSON, McLOWEY und HARRIS) Das Bild entspricht den von HILL sowie JELIFF und STUART mitgeteilten Befunden am Menschen Die Verminderung des Leberglykogens beginnt bereits Stunden bevor ein Abfall des Blutzuckers einsetzt (PATRICK)

Die Ergebnisse histologischer Untersuchungen der Pankreasinseln sind widersprechend LEFFLA und v HOLT sowie CHEN, ANDERSON u Mitarb 1957 sahen

b) Wirkungsmechanismus

1 Untersuchungen in vitro

Weder v HOLT und LEFFLA (1956) noch FENG und PATRICK konnten eine gesteigerte Glucoseaufnahme durch das isolierte Rattendiaphragma unter dem Einfluß von Hypoglycin A (bis 200 mg % im Inkubationsmedium) feststellen Dagegen wurde die Glykogenbildung im Rattendiaphragma wie auch in Leber schnitten gehemmt oder verhindert bei gleichzeitigem Anstieg des respiratorischen Quotienten (DE ROFF, v METER u Mitarb, BELL u Mitarb) Außerdem wird eine Hemmung der mitochondrialen Atmung beobachtet (PATRICK 1954) Die Hemmung der Glykogenbildung

2 Untersuchungen in vivo

Unter dem Einfluß von Hypoglycin A steigt der Blutzucker bei Tieren an, die eine Insulinbehandlung erhalten (PATRICK 1954) Die Tiere zeigen einen wesentlich stärkeren Blutzuckeranstieg als Kontrollen (FENG und PATRICK CHEN, ANDERSON u Mitarb, BELL u Mitarb)

Nach Beobachtung von PATRICK (1954) ist die Hemmung der Glykogenbildung

oxydation hinweist Die Oxydation von ^{14}C -markiertem Capronat wurde nicht

die von ^{14}C markiertem Palmit deutlich durch Hypoglycin A (40 mg/kg oral) gehemmt

L v HOLT und C v HOLT haben gezeigt daß sowohl der blutzuckersenkende als auch der die Leberverfettung bewirkende Effekt des Hypoglycins durch Lactoflavinegaben verhindert bzw aufgehoben werden kann

Die experimentellen Befunde deuten auf eine primäre Störung im Fettstoffwechsel als Ursache der Hypoglycin Hypoglykämie hin (HILL 1953, BELL u Mitarb, LEPPA und v HOLT, L v HOLT und C v HOLT, v HOLT und BENEDICT)

α amu

unphy

v HOLT und BENEDICT) Diese unphysiologische Fettsäure hemmt kompetitiv ein Enzym des Fettsäureabbaus Es handelt sich dabei offensichtlich um eine

daß der Fettsäureaufbau nicht gestört zu sein scheint (vgl die Befunde von

absplattung in gleicher Weise katalysieren Die Äthylendirektase katalysiert hingegen nur die Oxydation der Fettsäuren während der entsprechende Reduktionsschritt vom Linnenschen, reduzierenden Enzym des Fettsäurecyclus katalysiert wird

Nach den Befunden von v HOLT und BENEDICT ist offensichtlich nur die Oxydation relativ langkettiger Fettsäuren gehemmt da die Capronatoxydation

steigt die Glucoseoxydation Da die zur Verfügung stehende Glucosemenge

enzymolyse und zur gesteigerten Glucosezuckers beginnt sobald diese Reserven s verbietet von selbst eine Anwendung

B. Monojodessigsäure und Jodazetamid

HULTQUIST (1958) fand nach 50 mg/kg Monojodacetat bzw 30 mg/kg Jodacetamid (s e) bei Ratten einen deutlichen Blutzuckerabfall



Es ist zu erwarten, daß ein Anzeichen einer rasch anzu-
zunehmenden
sich

C. Tris (hydroxymethyl) aminomethan (TRIS-Puffer)

VON TARALL und BENNET wurde sowohl an gesunden Hunden wie an gesunden Menschen ein deutlicher Blutzuckerabfall nach intravenösen Infusionen von Tris Lösungen beobachtet



Tris (hydroxymethyl) aminomethan

Der blutzuckersenkende Effekt war dosisproportional. Bei genügend hoher Dosierung (0,3 m Tris Lösung in 0,03 m NaCl und 0,005 m KCl 0,7–1,0 ml/kg/min) trat bei Hunden ein schwerer hypoglykämischer Schock auf. Das Absinken des Blutzuckers war von einem Abfall des anorganischen Phosphates im Blut und

eine Stimulation der Insulinsekretion. In diesem Sinne wurde der Abfall des Phosphates im Blut sprechen. Die Untersuchung des Bluthaliums brachte in dieser Hinsicht keine verwertbaren Ergebnisse, da mit der Infusion Kalium zugeführt worden war. Weitere Untersuchungen bleiben abzuwarten.

D. Weniger wichtige blutzuckersenkende Substanzen und ungenügend erforschte Präparate

Zum Abschluß sei noch kurz auf einige weitere blutzuckersenkende Substanzen hingewiesen, deren ausführliche Besprechung im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr möglich ist. Es handelt sich dabei um Stoffe, deren Blutzuckerwirksamkeit entweder umstritten oder nur geringgradig ist. In die Reihe der genannten Substanzen sind zu rechnen die α -Liponsäure (PAGLIARO 1956a u. b, SCHIROSA und PAGLIARO, SCHIROSA, PAGLIARO und FURITANO, CUTOLO und REDIZZI, BERSA und SERAFINI), die Nicotinsäure (GURIAN und ADLERSBERG, UNGER), das Nicotin (BERRY) und das Phenylbutazon (vgl. die Zusammenfassung von ZERN).

Bezüglich der blutzuckersenkenden Eigenschaften pflanzlicher Stoffe, die größtenteils chemisch noch nicht genauer definiert sind, verweisen wir auf die Übersicht von PETERS (1957).

Druck: Brühlsche Universitätsdruckerei Gießen

